

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 50 microgrammes de peginterféron alfa-2b exprimé en protéine base.
Chaque flacon délivre 50 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 80 microgrammes de peginterféron alfa-2b exprimé en protéine base.
Chaque flacon délivre 80 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 100 microgrammes de peginterféron alfa-2b exprimé en protéine base.
Chaque flacon délivre 100 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 120 microgrammes de peginterféron alfa-2b exprimé en protéine base.
Chaque flacon délivre 120 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 150 microgrammes de peginterféron alfa-2b exprimé en protéine base.
Chaque flacon délivre 150 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

La substance active est un conjugué covalent de l'interféron alfa-2b recombinant* avec le monométhoxy polyéthylène glycol. L'activité de ce produit ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non-pégylée de la même classe thérapeutique (voir rubrique 5.1).

* produit par la technique de l'ADNr dans des cellules d'*E. Coli* hébergeant un plasmide hybride, issu du génie génétique, ayant intégré un gène d'interféron alfa-2b provenant de leucocytes humains.

Excipients notoire :

Chaque flacon contient 40 mg de saccharose dans 0,5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes (trithérapie)

PegIntron en association avec la ribavirine et le bocéprévir (trithérapie) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) avec une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement (voir la rubrique 5.1).

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine et du bocéprévir lorsque PegIntron est utilisé en association avec ces médicaments.

Adultes (bithérapie et monothérapie)

PegIntron est indiqué dans le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN du virus de l'hépatite C positif (ARN-VHC), y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable (voir la rubrique 4.4).

PegIntron en association avec la ribavirine (bithérapie) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique non préalablement traités y compris les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable, et les patients adultes en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non-pégylé) et ribavirine en traitement combiné ou par interféron alpha en monothérapie (voir rubrique 5.1).

L'interféron en monothérapie, dont PegIntron, est indiqué principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Se reporter au RCP de la ribavirine lorsque PegIntron est utilisé en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique (bithérapie)

PegIntron est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif.

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4).

Se reporter au RCP de la ribavirine gélules ou solution buvable lorsque PegIntron est utilisé en association avec la ribavirine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et suivi uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients ayant une hépatite C.

Posologie

PegIntron doit être administré en une injection sous-cutanée hebdomadaire. Chez l'adulte, la dose administrée dépend de son utilisation en traitement combiné (bithérapie ou trithérapie) ou en monothérapie.

Traitement combiné par PegIntron (bithérapie ou trithérapie)

Bithérapie (PegIntron avec la ribavirine) : s'applique à tous les patients adultes et à la population pédiatrique âgée de 3 ans et plus.

Trithérapie (PegIntron avec la ribavirine et le bocéprévir) : s'applique aux patients adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1.

Adultes – Dose à administrer

PegIntron 1,5 microgrammes/kg/semaine en association avec des gélules de ribavirine.

La dose requise de 1,5 µg/kg de PegIntron à utiliser en association avec la ribavirine peut être administrée en fonction du poids du patient avec le dosage adapté de PegIntron conformément au **Tableau 1**. Les gélules de ribavirine doivent être administrées par voie orale quotidiennement en deux prises séparées au moment des repas (matin et soir).

Tableau 1 Doses à utiliser pour le traitement combiné*

Poids corporel (kg)	PegIntron		Gélules de ribavirine	
	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)	Dose quotidienne totale de ribavirine (mg)	Nombre de gélules (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

d : 3 le matin, 4 le soir

* Se reporter au RCP du bocéprévir pour plus de détails concernant la dose de bocéprévir à administrer en trithérapie.

Adultes - Durée du traitement – Patients naïfs

Trithérapie : Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie : prédictibilité d'une réponse virologique prolongée - Les patients infectés par un virus de génotype 1 qui n'ont pas obtenu un ARN-VHC indétectable ou qui n'ont pas démontré une réponse virologique adéquate à la 4^{ème} ou à la 12^{ème} semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec réponse virologique prolongée et l'arrêt de leur traitement doit être envisagé (voir aussi rubrique 5.1).

- Génotype 1 :
 - Les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement doivent poursuivre le traitement 9 mois de plus (soit une durée totale de 48 semaines).
 - Les patients ayant, à la 12^{ème} semaine de traitement, un taux d'ARN-VHC détectable mais ayant diminué de ≥ 2 log par rapport à la valeur initiale doivent être réévalués à la 24^{ème} semaine de traitement et, si l'ARN-VHC est indétectable, ils doivent poursuivre le traitement complet (soit une durée totale de 48 semaines). Cependant, si l'ARN-VHC est encore détectable à la 24^{ème} semaine de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
 - Dans le sous-groupe de patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/ml) ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement et restant indétectable à la 24^{ème} semaine, le traitement peut soit être arrêté après ces 24 semaines de traitement soit être poursuivi 24 semaines supplémentaires (soit une durée totale de traitement de 48 semaines). Cependant, un traitement d'une durée totale de 24 semaines peut être associé à un risque plus élevé de rechute par rapport à un traitement de 48 semaines (voir rubrique 5.1).
- Génotype 2 ou 3 :
Il est recommandé que tous les patients soient traités par bithérapie pendant 24 semaines, à l'exception des patients co-infectés VHC-VIH qui doivent être traités 48 semaines.

- **Génotype 4 :**
En général, les patients de génotype 4 sont considérés comme plus difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (n = 66) sont compatibles avec une durée de traitement par bithérapie identique à celle recommandée pour le génotype 1.

Adultes - Durée du traitement - Co-infection VHC-VIH

Bithérapie : La durée de traitement recommandée pour les patients co-infectés VHC-VIH est de 48 semaines par bithérapie, quel que soit le génotype.

Prédictibilité d'une réponse et de l'absence de réponse chez les patients co-infectés VHC-VIH -
L'obtention d'une réponse virologique précoce à la 12^{ème} semaine, définie comme une diminution de 2 log de la charge virale ou des niveaux indétectables de l'ARN-VHC, s'est révélée être prédictive d'une réponse prolongée. La valeur prédictive négative pour l'obtention d'une réponse prolongée chez les patients co-infectés VHC-VIH traités par PegIntron en association avec la ribavirine a été de 99 % (67/68 ; Etude 1) (voir rubrique 5.1). Une valeur prédictive positive de 50 % (52/104 ; Etude 1) a été observée chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant la bithérapie.

Adultes - Durée du traitement – Retraitement

Trithérapie : Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie : Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée - tous les patients, quel que soit leur génotype, ayant un taux sérique d'ARN-VHC en-dessous des limites de détection à la 12^{ème} semaine doivent être traités 48 semaines par bithérapie. Les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique (c'est-à-dire un ARN-VHC inférieur à la limite de détection) à la 12^{ème} semaine ont peu de chance de devenir des répondeurs présentant une réponse virologique prolongée après 48 semaines de traitement (voir aussi rubrique 5.1).

Une durée de retraitement supérieure à 48 semaines chez les patients non-répondeurs de génotype 1 n'a pas été étudiée avec l'interféron alfa-2b pégylé en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique (bithérapie uniquement) – Dose à administrer

Chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents, la posologie est déterminée en fonction de la surface corporelle pour PegIntron et en fonction du poids pour la ribavirine. La posologie de PegIntron recommandée est de 60 µg/m²/semaine en sous-cutané en association avec la ribavirine à 15 mg/kg/jour par voie orale en deux prises séparées au moment des repas (matin et soir).

Population pédiatrique (bithérapie uniquement) – Durée du traitement

- **Génotype 1 :**
La durée recommandée de traitement par bithérapie est de 1 an. Par extrapolation des données cliniques sur l'association avec l'interféron non-pégylé dans la population pédiatrique (valeur prédictive négative de 96 % pour l'association interféron alfa-2b/ribavirine), les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association PegIntron/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement.

Génotype 2 ou 3 :

La durée recommandée de traitement par bithérapie est 24 semaines.

Génotype 4 :

Seuls 5 enfants et adolescents de génotype 4 ont été traités dans l'essai clinique PegIntron/ribavirine. La durée recommandée de traitement par bithérapie est de 1 an. Il est recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association PegIntron/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement.

PegIntron en monothérapie – Adultes

Doses à administrer

En monothérapie, la posologie de PegIntron est 0,5 ou 1,0 µg/kg/semaine. Le plus faible dosage disponible de PegIntron est 50 µg/0,5 ml ; par conséquent, pour les patients à qui la posologie de 0,5 µg/kg/semaine a été prescrite, les doses doivent être ajustées par volume conformément au **Tableau 2**. Pour la posologie de 1,0 µg/kg, des ajustements similaires de volume ou de dosage peuvent être effectués conformément au **Tableau 2**. PegIntron en monothérapie n'a pas été étudié chez les patients co-infectés VHC-VIH.

Tableau 2 Doses à utiliser en monothérapie

Poids corporel (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,2
46-56	50	0,25	50	0,25
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter d'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Durée du traitement

Pour les patients présentant une réponse virologique à la 12^{ème} semaine, le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois de plus (soit une durée totale de 6 mois). La décision de poursuivre le traitement jusqu'à 1 an doit être basée sur des facteurs pronostiques (par exemple, génotype, âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale).

Modification des doses chez tous les patients (monothérapie et traitement combiné)

Si des effets indésirables sévères ou des anomalies au niveau des analyses de laboratoire apparaissent pendant le traitement par PegIntron en monothérapie ou en traitement combiné, les posologies de PegIntron et/ou de la ribavirine doivent être modifiées de manière appropriée, jusqu'à ce que les effets indésirables cessent. Une réduction de dose de bocéprévir n'est pas recommandée. Le bocéprévir ne doit pas être administré en l'absence de PegIntron et de la ribavirine.

L'observance au traitement pouvant être un facteur important de réponse, les posologies de PegIntron et de ribavirine doivent être maintenues aussi proches que possible des posologies recommandées. Des recommandations en matière de modification de la posologie ont été développées durant les essais cliniques.

Tableau 2a Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné basées sur les paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Diminuer uniquement la dose quotidienne de ribavirine (voir note 1) si :	Diminuer uniquement la dose de PegIntron (voir note 2) si :	Interrompre le traitement combiné si :
Hémoglobine	$\geq 8,5$ g/dl, et < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Adultes : hémoglobine chez les patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable Enfants et adolescents : sans objet		Diminution ≥ 2 g/dl de l'hémoglobine sur toute période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	< 12 g/dl après 4 semaines de traitement à une dose déjà diminuée
Leucocytes	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Neutrophiles	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, et $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, et $< 50 \times 10^9/l$ (adultes) $\geq 50 \times 10^9/l$, et $< 70 \times 10^9/l$ (enfants et adolescents)	$25 \times 10^9/l$ (adultes) $50 \times 10^9/l$ (enfants et adolescents)
Bilirubine – directe	-	-	$2,5 \times$ LNS*
Bilirubine – indirecte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (pendant > 4 semaines)
Créatininémie	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Clairance de la créatinine	-	-	Arrêter ribavirine si CLCr < 50 ml/min
Alanine aminotransférase (ALAT) ou Aspartate aminotransférase (ASAT)	-	-	2 x valeurs initiales et $> 10 \times$ LNS* 2 x valeurs initiales et $> 10 \times$ LNS*

* Limite normale supérieure

Note 1 : Chez les adultes, la première réduction de la dose de ribavirine est de 200 mg/jour (sauf pour les patients recevant une dose de 1 400 mg, dans ce cas la réduction doit être de 400 mg/jour). Si besoin, la deuxième réduction de dose de ribavirine est de 200 mg supplémentaires par jour. Les patients dont la posologie de ribavirine est abaissée à 200 mg/jour doivent recevoir une gélule de 200 mg le matin et deux gélules de 200 mg le soir.

Chez les enfants et les adolescents, la dose de ribavirine est abaissée à 12 mg/kg/jour (1^{ère} réduction de dose), puis à 8 mg/kg/jour (2^{ème} réduction de dose).

Note 2 : Chez les adultes, la dose de PegIntron est d'abord abaissée à 1 µg/kg/semaine (1^{ère} réduction de dose). Si besoin, la dose de PegIntron est abaissée à 0,5 µg/kg/semaine (2^{ème} réduction de dose). Pour les patients suivant une monothérapie par PegIntron : voir la rubrique des recommandations de réduction de dose en monothérapie pour la réduction de dose.

Chez les enfants et les adolescents, la dose de PegIntron est abaissée à 40 µg/m²/semaine (1^{ère} réduction de dose), puis à 20 µg/m²/semaine (2^{ème} réduction de dose).

La réduction de dose du PegIntron chez l'adulte peut être effectuée en réduisant le volume prescrit ou en utilisant un dosage plus faible conformément au **Tableau 2b**. La réduction de dose du PegIntron chez l'enfant et l'adolescent se fait par modification de la posologie recommandée selon un schéma en deux étapes partant de la dose de départ initiale de 60 µg/m²/semaine, pour diminuer à 40 µg/m²/semaine puis à 20 µg/m²/semaine, si nécessaire.

Tableau 2b Réduction en deux étapes des doses de PegIntron utilisé en traitement combiné chez l'adulte

Première réduction de dose de PegIntron à 1 µg/kg				Deuxième réduction de dose de PegIntron à 0,5 µg/kg			
Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)	Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Recommandations en matière de réduction de dose du PegIntron en monothérapie chez les adultes

Les recommandations en matière de modification de dose pour les patients adultes utilisant le PegIntron en monothérapie sont présentées dans le **Tableau 3a**.

Tableau 3a Recommandations en matière de modification de la posologie pour PegIntron en monothérapie chez l'adulte, basées sur les paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Diminuer la dose de PegIntron de moitié si :	Interrompre PegIntron si :
Neutrophiles	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, et $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	$\geq 25 \times 10^9/l$, et $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Pour les patients adultes recevant 0,5 µg/kg de PegIntron en monothérapie, la réduction de dose peut être effectuée en réduisant de moitié le volume prescrit conformément au **Tableau 3b**

Tableau 3b Réduction des doses de PegIntron (0,25 µg/kg) utilisé en monothérapie 0,5 µg/kg chez les adultes

Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	75*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter l'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Pour les patients adultes recevant 1,0 µg/kg de PegIntron en monothérapie, la réduction de dose peut être effectuée en réduisant de moitié le volume prescrit ou en utilisant un dosage plus faible conformément au **Tableau 3c**.

Tableau 3c Réduction des doses de PegIntron (0,5 µg/kg) utilisé en monothérapie 1,0 µg/kg chez les adultes

Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter d'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Monothérapie

PegIntron doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine 30-50 ml/minute), la dose initiale de PegIntron doit être réduite de 25 %. Chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal sévère (clairance de la créatinine 15-29 ml/minute) la dose initiale de PegIntron doit être réduite de 50 %. Les données ne sont pas disponibles pour l'utilisation de PegIntron chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/minute (voir rubrique 5.2). Les patients avec une insuffisance rénale sévère, y compris les patients hémodialysés, doivent être attentivement surveillés. Si la fonction rénale diminue pendant le traitement, le traitement par PegIntron doit être interrompu.

Traitement combiné

Les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par PegIntron en association avec la ribavirine (voir le RCP de la ribavirine). Lors d'un traitement combiné, les patients ayant une altération de la fonction rénale doivent être surveillés plus attentivement quant à la survenue d'une anémie.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du traitement par PegIntron n'ont pas été évaluées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère, par conséquent PegIntron ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'âge n'a pas d'effet apparent sur la pharmacocinétique de PegIntron. Les données des personnes âgées traitées par une dose unique de PegIntron suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PegIntron en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

PegIntron peut être utilisé en association à la ribavirine dans la population pédiatrique de 3 ans et plus.

Mode d'administration

PegIntron doit être administré par injection sous-cutanée. Pour les précautions particulières de manipulation, voir la rubrique 6.6. Les patients peuvent s'auto-injecter PegIntron, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout interféron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- Antécédents d'affection cardiaque préexistante sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4) ;
- Etat clinique sévère ;
- Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune ;
- Insuffisance hépatique sévère ou cirrhose du foie décompensée ;
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils peuvent être contrôlés par un traitement conventionnel ;
- Épilepsie et/ou anomalies fonctionnelles du système nerveux central (SNC) ;
- Patients co-infectés VHC-VIH porteurs d'une cirrhose et d'un score de Child-Pugh ≥ 6 ;
- Association de PegIntron avec la telbivudine.

Population pédiatrique

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

Traitement combiné

Voir également le RCP de la ribavirine et du bocéprévir si le PegIntron est administré en traitement combiné chez les patients avec une hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système Nerveux Central (SNC) et troubles psychiatriques

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par PegIntron, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui) comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et altérations de l'esprit ont été observés avec les interférons alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par PegIntron, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères

Si le traitement par peginterféron alpha-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individuel approprié et d'une prise en charge thérapeutique du trouble psychiatrique.

- L'utilisation de PegIntron chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Parmi les enfants et adolescents traités par l'interféron alpha-2b en association avec la ribavirine, des idées suicidaires ou tentatives de suicides ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (par ex. : dépression, instabilité émotionnelle et somnolence).

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques pré-existants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Croissance et développement (enfants et adolescents)

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

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque chez l'enfant

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance conduisant à une réduction de la taille chez certains patients.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

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

Des états d'obnubilation et de coma plus importants, comportant des cas d'encéphalopathies, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses plus élevées pour des indications en oncologie. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez quelques patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'interféron alpha.

Tous les patients ayant participé aux études sélectionnées relatives à l'hépatite C chronique ont eu une biopsie du foie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3) le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie du foie est nécessaire.

Hypersensibilité aiguë

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont été rarement observées lors d'un traitement par interféron alfa-2b. Si une telle réaction se développe pendant le traitement par PegIntron, interrompre le traitement et instaurer immédiatement un traitement médical approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Système cardio-vasculaire

Comme avec l'interféron alfa-2b, les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par PegIntron doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que pour les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes des électrocardiogrammes soient réalisés avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires)

répondent habituellement au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par PegIntron. Il n'y a pas de données chez les enfants et les adolescents ayant des antécédents de pathologie cardiaque.

Insuffisance hépatique

PegIntron augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose. Comme avec tous les interférons, interrompre le traitement par PegIntron chez les patients qui développent un allongement des marqueurs de la coagulation pouvant indiquer une décompensation hépatique. Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

Fièvre

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Hydratation

Une hydratation appropriée doit être maintenue chez les patients recevant un traitement par PegIntron dans la mesure où une hypotension liée à une perte liquidienne a été observée chez certains patients traités par interféron alpha. Une réhydratation peut être nécessaire.

Atteintes pulmonaires

Des infiltrats pulmonaires, pneumopathies, et pneumonies, conduisant occasionnellement à la mort, ont été rarement observés chez les patients traités par interféron alpha. Tout patient développant fièvre, toux, dyspnée ou autres symptômes respiratoires doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou une preuve d'altération de la fonction pulmonaire, le patient doit être étroitement surveillé, et, si nécessaire, interrompre l'interféron alpha. Une interruption brutale de l'administration d'interféron alpha et un traitement avec des corticoïdes semblent être associés à une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Maladie auto-immune

Le développement d'auto-anticorps et de maladies auto-immunes a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de maladies auto-immunes. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'une maladie auto-immune doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Atteintes thyroïdiennes et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Atteintes oculaires

Des troubles oculaires comprenant des hémorragies rétiniennes, des exsudats rétiens, des décollements séreux de la rétine et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement avec les interférons alpha (voir rubrique 4.8). Tous les patients traités doivent faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant traitement. Tout patient se plaignant de symptômes oculaires, comprenant perte d'acuité visuelle ou de champ visuel doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par PegIntron sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinoopathies telles que le diabète sucré ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par PegIntron doit être envisagé chez les patients développant de nouveaux troubles ophtalmologiques ou lors de l'aggravation de troubles ophtalmologiques préexistants.

Atteintes thyroïdiennes

Rarement, les patients adultes traités pour une hépatite C chronique avec interféron alpha ont développé des anomalies thyroïdiennes, soit une hypothyroïdie soit une hyperthyroïdie.

Approximativement 21 % des enfants traités par l'association PegIntron/ribavirine ont présenté une augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH - *thyroid stimulating hormone*). Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez environ 2 % des autres enfants. Avant l'initiation du traitement par PegIntron, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Déterminer les taux de TSH si, pendant la durée du traitement, un patient développe des symptômes évocateurs d'un possible dysfonctionnement thyroïdien. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par PegIntron peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (par ex. TSH).

Atteintes métaboliques

Des hypertriglycémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

Co-infection VHC-VIH

Toxicité mitochondriale et acidose lactique

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque le traitement combiné PegIntron/ribavirine est associé à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir RCP de la ribavirine).

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

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

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

Anomalies hématologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH

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

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

Patients avec un faible taux de CD4

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

Veillez vous référer au RCP respectif de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités avec PegIntron et la ribavirine.

Co-infection VHC-VHB

Des cas de réactivation de l'hépatite B (dont certains avec des conséquences sévères) ont été rapportés chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C et traités par interféron. La fréquence d'une telle réactivation apparaît comme étant faible.

Un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement de l'hépatite C par interféron; les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C doivent être ensuite surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Affections dentaires et parodontales

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

Patients transplantés

La sécurité d'emploi et l'efficacité de PegIntron seul ou en association avec la ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chez des patients transplantés du foie ou d'un autre organe n'ont pas été étudiées. Les données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alpha peut être associé à un risque de rejet de greffe de rein plus élevé. Un rejet de greffe du foie a également été rapporté.

Autres

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose préexistants sous interféron alpha, PegIntron ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Tests de laboratoire

Des tests hématologiques standards, de chimie sanguine et un test de la fonction thyroïdienne doivent être effectués chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables avant l'initiation d'un traitement par PegIntron sont:

- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- Taux de TSH doit être dans les limites normales

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

Monothérapie de maintenance à long terme

Dans une étude clinique, il a été démontré que le peginterféron alfa-2b à faible dose (0,5 µg/kg/semaine) n'est pas efficace en monothérapie de maintenance à long terme (pour une durée moyenne de 2,5 ans) pour prévenir la progression de la maladie chez les non répondeurs avec une cirrhose compensée. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur le temps écoulé avant le développement du premier événement clinique (décompensation hépatique, carcinome hépatocellulaire, décès et/ou transplantation hépatique) par rapport à l'absence de traitement. Par conséquent, PegIntron ne doit pas être utilisé en monothérapie de maintenance à long terme.

Informations importantes concernant certains composants de PegIntron

Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,7 ml, c'est-à-dire que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Telbivudine

Une étude clinique évaluant l'association de la telbivudine, 600 mg par jour, avec l'interféron pégylé alfa-2a, 180 microgrammes une fois par semaine en administration sous-cutanée, indique que cette association s'accompagne d'une augmentation du risque de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP de la telbivudine). De plus, la sécurité d'emploi et l'efficacité de la telbivudine en association avec les interférons dans le traitement de l'hépatite B chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association de PegIntron avec la telbivudine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Méthadone

Chez les patients ayant une hépatite C chronique stabilisés sous méthadone en traitement de maintenance et naïfs de traitement par peginterféron alfa-2b, l'ajout de 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée de PegIntron pendant 4 semaines a augmenté approximativement de 15 % l'ASC de R-méthadone (IC 95 % pour un ratio d'ASC estimé entre 103 et 128 %). La signification clinique de ces résultats est inconnue ; cependant, ces patients doivent être surveillés pour tous signes et symptômes d'un effet sédatif accru, ainsi que pour dépression respiratoire. Chez les patients sous forte dose de méthadone en particulier, le risque de la prolongation de l'espace QT doit être pris en compte.

Effet du Peginterféron alpha-2b sur les médicaments co-administrés

L'interaction potentielle du peginterféron alfa-2b (PegIntron) sur les substrats des enzymes métaboliques a été évaluée dans 3 études cliniques pharmacologiques à doses multiples. Dans ces études, les effets des schémas thérapeutiques à doses multiples du peginterféron alfa-2b (PegIntron) ont été évalués chez des sujets atteints d'hépatite C (1,5 µg/semaine) ou chez des sujets sains (1 µg/semaine ou 3 µg/semaine) (**tableau 4**). Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre le peginterféron alfa-2b (PegIntron) et le tolbutamide, le midazolam ou la dapsone ; par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire, lorsque le peginterféron alfa-2b (PegIntron) est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP3A4 et la N-acétyltransférase. L'administration concomitante du peginterféron alfa-2b (PegIntron) avec de la caféine ou de la désipramine augmente légèrement l'exposition à la caféine et à la désipramine. Chez les patients recevant PegIntron concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP2D6, l'étendue de la diminution de l'activité du cytochrome P 450 est peu susceptible d'avoir un impact clinique, excepté avec les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (**tableau 5**).

Tableau 4 Effet du peginterféron alpha-2b sur les médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Dose de peginterféron alfa-2b	Population étudiée	Ratio des moyennes géométriques (Ratio avec/sans peginterféron alfa-2b)	
			ASC (IC 90%)	C _{max} (IC 90%)
Caféine (Substrat du CYP1A2)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	1,39 (1,27-1,51)	1,02 (0,95-1,09)
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	1,18 (1,07-1,31)	1,12 (1,05-1,19)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,36 (1,25-1,49)	1,16 (1,10-1,24)
Tolbutamide (Substrat du CYP2C9)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	1,1# (0,94-1,28)	NA
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	0,90# (0,81-1,00)	NA

Médicament co-administré	Dose de peginterféron alfa-2b	Population étudiée	Ratio des moyennes géométriques (Ratio avec/sans peginterféron alfa-2b)	
			ASC (IC 90%)	C _{max} (IC 90%)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	0,95 (0,89-1,01)	0,99 (0,92-1,07)
Bromhydrate de dextrométhorphane (substrat du CYP2D6 et du CYP3A)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	0,96## (0,73-1,26)	NA
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	2,03# (1,55-2,67)	NA
Désipramine (substrat du CYP2D6)	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,30 (1,18-1,43)	1,08 (1,00-1,16)
Midazolam (Substrat du CYP3A4)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=24)	1,07 (0,91-1,25)	1,12 (0,94-1,33)
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	1,07 (0,99-1,16)	1,33 (1,15-1,53)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,18 (1,06-1,32)	1,24 (1,07-1,43)
Dapsone (substrat de la N-acétyltransférase)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=24)	1,05 (1,02-1,08)	1,03 (1,00-1,06)

Calculé à partir des données sur les urines recueillies sur un intervalle de 8 heures.

Calculé à partir des données sur les urines recueillies sur un intervalle de 24 heures

Tableau 5 Précautions en cas de co-administration (PegIntron doit être administré avec prudence lorsqu'il est co-administré avec les médicaments suivants)

Médicaments	Signes, Symptômes, et Traitement	Mécanisme et Facteurs de Risque
Théophylline	La co-administration de la théophylline avec le produit (PegIntron) peut augmenter les concentrations sanguines de la théophylline. La prudence est recommandée lors de la co-administration de la théophylline avec le produit (PegIntron). Se référer aux notices de la théophylline lorsqu'elle est co-administrée avec le produit (PegIntron).	Le métabolisme de la théophylline est bloqué par l'action inhibitrice du produit (PegIntron) sur le CYP1A2.
Thioridazine	La co-administration de la thioridazine avec le produit (PegIntron) peut augmenter les concentrations sanguines de la thioridazine. La prudence est recommandée lors de la co-administration de la thioridazine avec le produit (PegIntron). Se référer aux notices de la thioridazine lorsqu'elle est co-administrée avec le produit (PegIntron).	Le métabolisme de la thioridazine est bloqué par l'action inhibitrice du produit (PegIntron) sur le CYP2D6.

Médicaments	Signes, Symptômes, et Traitement	Mécanisme et Facteurs de Risque
Théophylline, Antipyrine, Warfarine	Une élévation des concentrations sanguines de ces médicaments a été rapportée lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, et par conséquent des précautions doivent être prises.	Le métabolisme hépatique d'autres médicaments peut être inhibé.
Zidovudine	Lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, l'effet myélosuppresseur peut être renforcé et une aggravation de la diminution des cellules sanguines, telle qu'une diminution des globules blancs peut survenir.	Le mécanisme d'action est inconnu, mais il est considéré que les deux médicaments ont des effets dépressifs sur la moelle osseuse.
Traitement immuno-suppresseur	Lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, l'effet du traitement immuno-suppresseur peut être affaibli chez les patients transplantés (rein, moelle osseuse, etc.).	Il est considéré que des réactions de rejet du greffon peuvent être induites.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre PegIntron et la ribavirine lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

Co-infection VHC-VIH

Analogues nucléosidiques

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de PegIntron chez des femmes en âge de procréer est recommandée seulement si elles utilisent une contraception efficace pendant le traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par PegIntron en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients ou leurs partenaires féminines

doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le primate. PegIntron est susceptible d'avoir également cet effet.

Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. PegIntron ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine provoque des malformations graves pour l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse, par conséquent le traitement par ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Allaitement

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant l'initiation du traitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par PegIntron sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Les patients qui développent fatigue, somnolence ou obnubilation pendant le traitement par PegIntron doivent être avertis afin d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Adultes

Trithérapie

Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie et monothérapie

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés chez l'adulte lors des essais cliniques avec PegIntron en association avec la ribavirine, observés chez plus de la moitié des sujets de l'étude, ont été de la fatigue, des céphalées et des réactions au point d'injection. D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 25 % des sujets comportaient nausées, frissons, insomnie, anémie, fièvre, myalgie, asthénie, douleur, alopecie, anorexie, perte de poids, dépression, rash et irritabilité. La sévérité des effets indésirables les plus fréquemment rapportés a été principalement légère à modérée et ces effets indésirables ont pu être gérés sans avoir recours à des modifications de doses ou un arrêt de traitement. La fatigue, l'alopecie, le prurit, les nausées, l'anorexie, la perte de poids, l'irritabilité et l'insomnie surviennent à un taux particulièrement plus faible chez les patients traités par PegIntron en monothérapie par comparaison à ceux traités par traitement combiné (voir **Tableau 6**).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants liés au traitement ont été rapportés chez l'adulte dans les essais cliniques ou au cours de la surveillance après la commercialisation chez les patients traités par peginterféron alfa-2b, y compris la monothérapie par PegIntron ou PegIntron/ribavirine. Ces réactions sont listées dans le **tableau 6** par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez l'adulte lors des essais cliniques ou lors de la surveillance après la commercialisation chez les patients traités par peginterféron alfa-2b, y compris la monothérapie par PegIntron ou PegIntron + ribavirine.

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale*, pharyngite*
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire supérieur, bronchite, herpès simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite
Peu fréquent :	Infection au point d'injection, infection du tractus respiratoire inférieur
Fréquence indéterminée :	Réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC-VHB
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie
Très rare :	Aplasie médullaire
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité aiguë incluant œdème de Quincke, anaphylaxie et réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique, lupus érythémateux disséminé
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hypocalcémie, hyperuricémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète sucré, hypertriglycéridémie
Rare :	Acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Dépression, anxiété*, instabilité émotionnelle*, concentration altérée, insomnie
Fréquent :	Agressivité, agitation, colère, troubles de l'humeur, comportement anormal, nervosité, trouble du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, psychose, hallucination, attaque de panique
Rare :	Troubles bipolaires
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide, manie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Amnésie, troubles de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, confusion, névralgie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertension, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Convulsions
Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, encéphalopathie
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies

Affections oculaires	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, photophobie, conjonctivite, irritation oculaire, troubles lacrymaux, douleur oculaire, sécheresse oculaire
Peu fréquent :	Exsudats rétinien
Rare :	Perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, hémorragie rétinienne, rétinopathie, occlusion de l'artère rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, névrite optique, œdème de la papille, œdème maculaire
Fréquence indéterminée :	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Trouble/perde d'audition, acouphènes, vertiges
Peu fréquent :	Douleur de l'oreille
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, arythmie, péricardite
Très rare :	Ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Dysphonie, épistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée
Très rare :	Pneumopathie interstitielle
Fréquence indéterminée :	Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire [#]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Vomissement*, nausées, douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale*
Fréquent :	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, stomatite, ulcération de la bouche, glossodynie, saignement des gencives, constipation, flatulences, hémorroïdes, chéilite, distension abdominale, gingivite, glossite, troubles dentaires
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique
Fréquence indéterminée :	Pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hyperbilirubinémie, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit*, sécheresse de la peau*, rash*
Fréquent :	Psoriasis, réaction de photosensibilisation, rash maculo-papulaire, dermatite, rash érythémateux, eczéma, sueurs nocturnes, hyperhydrose, acné, furonculose, érythème, urticaire, texture anormale des cheveux, troubles des ongles
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent :	Douleur des os, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse, myosite, polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, ménorragie, trouble menstruel, trouble ovarien, trouble vaginal, trouble sexuel, prostatite, dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Réaction au point d'injection*, inflammation au point d'injection, fatigue, asthénie, irritabilité, frissons, fièvre, syndrome pseudo-grippal, douleur
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, douleur au point d'injection, malaise, œdème du visage, œdème périphérique, sentiment d'état anormal, soif
Rare :	Nécrose au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

* Ces effets indésirables ont été fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients traités par PegIntron en monothérapie lors des essais cliniques.

Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Description d'effets indésirables sélectionnés chez l'adulte

La plupart des cas de neutropénie et thrombocytopénie étaient légers (grades OMS 1 ou 2). Il y a eu des cas de neutropénie plus sévères chez les patients traités avec les doses recommandées de PegIntron en association avec la ribavirine (grade OMS 3 : 39 sur 186 [21 %] ; et grade OMS 4 : 13 sur 186 [7 %]).

Dans un essai clinique, approximativement 1,2 % des patients traités avec PegIntron ou interféron alfa-2b en association avec ribavirine ont rapporté au cours du traitement des effets psychiatriques affectant le pronostic vital. Ces effets comprenaient idées suicidaires et tentatives de suicide (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversibles à l'arrêt du traitement par interféron alpha, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques.

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Les troubles ophtalmologiques rarement rapportés avec les interférons alpha comprennent rétinoopathies (incluant œdème maculaire), hémorragie rétinienne, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne, exsudats rétiens, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, névrite optique, et œdème papillaire (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique a été rapportée avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura

thrombocytopénie thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (voir aussi rubrique 4.4).

Patients co-infectés VHC-VIH

Synthèse du profil de sécurité

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Toxicité mitochondriale

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

Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH

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

Baisse des lymphocytes CD4

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

Veillez vous référer au RCP respectif de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités avec PegIntron en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique

Synthèse du profil de sécurité

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

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3^{ème} percentile). Quarante-vingt-quatorze sujets sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les sujets traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des sujets (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des sujets (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des sujets (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des sujets (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

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

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, liés au traitement, ont été rapportés dans l'étude chez les enfants et les adolescents traités par PegIntron en association avec la ribavirine. Ces réactions sont listées dans le **Tableau 7** par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par PegIntron en association avec la ribavirine

Infections et infestations	
Fréquent :	Infection fongique, grippe, herpès buccal, otite moyenne, pharyngite à streptocoque, rhinopharyngite, sinusite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite, infection du tractus urinaire, gastroentérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, leucopénie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopenie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Idées suicidaires [§] , tentative de suicide [§] , dépression, agressivité, instabilité émotionnelle, colère, agitation, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, insomnie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Dysgueusie, syncope, troubles de l'attention, somnolence, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Névralgie, léthargie, paresthésie, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, tremblements
Affections oculaires	
Fréquent :	Douleur oculaire
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Toux, épistaxis, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, nausée
Fréquent :	Diarrhée, stomatite aphteuse, perlèche, ulcération buccale, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Dyspepsie, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Ulopécie, sécheresse de la peau
Fréquent :	Prurit, rash, rash érythémateux, eczéma, acné, érythème
Peu fréquent :	Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, exfoliation cutanée, trouble de la pigmentation, dermatite atopique, décoloration cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie
Fréquent :	Douleur musculo-squelettique, douleur des extrémités, douleur dorsale
Peu fréquent :	Contracture musculaire, contraction musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Femme : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Erythème au point d'injection, fatigue, fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal, asthénie, douleur, malaise, irritabilité
Fréquent :	Réaction au point d'injection, prurit au point d'injection, rash au point d'injection, sécheresse au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de froid
Peu fréquent :	Douleur dans la poitrine, inconfort dans la poitrine, douleur du visage

Investigations	
Très fréquent :	Diminution du rythme de la croissance (réduction de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Elévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions et intoxications	
Peu fréquent :	Ecchymoses

[§]effet de classe des produits contenant de l'interféron alfa – rapporté avec le traitement standard par interféron chez les patients adultes et les enfants; rapporté chez les adultes avec PegIntron.

Description d'effets indésirables sélectionnés chez l'enfant et l'adolescent

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenues au cours de l'étude clinique PegIntron/ribavirine était d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par PegIntron en association avec la ribavirine pendant l'essai clinique, les valeurs sont revenues à leur niveau de base quelques semaines après la fin du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il a été rapporté des doses pouvant aller jusqu'à 10,5 fois la dose prévue. La dose journalière maximale rapportée est 1 200 µg pendant une journée. En général, en cas de surdosage impliquant PegIntron, les effets indésirables observés correspondent au profil de sécurité d'emploi connu pour PegIntron ; cependant, la sévérité des effets peut être augmentée. L'utilité des méthodes standard afin d'augmenter l'élimination du médicament, par ex., la dialyse, n'a pas été montrée. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour PegIntron ; par conséquent, un traitement symptomatique et un suivi étroit du patient sont recommandés en cas de surdosage. Le cas échéant, il est recommandé aux médecins de consulter un centre antipoison.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, Interférons, code ATC : L03AB10.

L'interféron alfa-2b recombinant est conjugué de façon covalente avec le monométhoxy polyéthylène glycol avec un degré moyen de substitution de 1 mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est de l'ordre de 31 300 daltons dont la partie protéique représente environ 10 300 daltons.

Mécanisme d'action

Les études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'activité biologique de PegIntron provient de sa moitié interféron alfa-2b.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes, comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, comprenant l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par le virus, la suppression de la prolifération cellulaire et d'activités immunomodulatrices telles que l'amélioration de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. L'une ou l'ensemble de ces activités pourrait contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Effets pharmacodynamiques

La pharmacodynamie de PegIntron a été évaluée lors d'un essai en dose unique croissante chez des volontaires sains par examen des changements de température orale, des concentrations en protéines effectrices telles que la néoptérine sérique et la 2'5'-oligoadénylate synthétase (2'5'-OAS), et des numérations des globules blancs et neutrophiles. Les sujets traités par PegIntron ont eu des élévations doses-dépendantes faibles de la température corporelle. Après des doses uniques de PegIntron entre 0,25 et 2,0 microgrammes/kg/semaine, la concentration en néoptérine sérique a été augmentée de façon dose-dépendante. La diminution des neutrophiles et des globules blancs à la fin de la semaine 4 était reliée à la dose de PegIntron.

Efficacité et sécurité clinique – Adultes

Trithérapie avec PegIntron, la ribavirine et le bocéprévir

Se reporter au RCP du bocéprévir.

Monothérapie avec PegIntron et bithérapie avec PegIntron et la ribavirine

Patients naïfs

Deux essais pivots ont été réalisés, un avec PegIntron en monothérapie (C/I97-010) ; l'autre avec PegIntron en association avec la ribavirine (C/I98-580). Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymérase chain reaction » (PCR) (> 30 UI/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

Dans l'essai avec PegIntron en monothérapie, un total de 916 patients naïfs atteints d'hépatite C chronique a été traité par PegIntron (0,5, 1,0 ou 1,5 microgrammes/kg/semaine) pendant un an avec une période de suivi de six mois. En plus, 303 patients ont reçu de l'interféron alfa-2b (3 millions d'Unités Internationales [MUI] trois fois par semaine) en tant que médicament de référence. Cette étude a montré que le PegIntron était supérieur à l'interféron alfa-2b (**Tableau 8**).

Dans l'essai avec PegIntron en association, 1 530 patients naïfs ont été traités pendant un an avec l'une des combinaisons suivantes :

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

Dans cet essai, l'association PegIntron (1,5 microgrammes/kg/semaine) et ribavirine était significativement plus efficace que l'association interféron alfa-2b et ribavirine (**Tableau 8**), en particulier chez les patients infectés par un Génotype 1 (**Tableau 9**). La réponse prolongée était évaluée par un taux de réponse six mois après l'arrêt du traitement.

Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs pronostiques qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Cependant, il a été montré que les taux de réponse dans cet essai étaient également dépendants de la dose de ribavirine administrée en association avec PegIntron ou

l'interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de ribavirine (dose de 800 mg pour un patient type de 75 kg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, les taux de réponse étaient significativement supérieurs par rapport à ceux des patients qui recevaient ≤ 10,6 mg/kg de ribavirine (**Tableau 9**), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de ribavirine étaient encore supérieurs.

Tableau 8 Réponse virologique prolongée (% de patients avec ARN du VHC indétectable)

Posologie Nombre de patients	PegIntron monothérapie				PegIntron + ribavirine		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
	304	297	315	303	511	514	505
Réponse à la fin du traitement	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Réponse prolongée	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammes/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgramme/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgramme/kg

I Interféron alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammes/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 à 0,5 microgrammes/kg) + ribavirine (1 000/1 200 mg)

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

* p < 0,001 P 1,5 vs I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs I/R

Tableau 9 Taux de réponse prolongée avec PegIntron + ribavirine (en fonction de la dose de ribavirine, du génotype et de la charge virale)

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

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammes/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 à 0,5 microgrammes/kg) + ribavirine (1 000/1 200 mg)

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

Dans l'essai PegIntron en monothérapie, la Qualité de Vie était généralement moins affectée par 0,5 microgramme/kg de PegIntron que par 1,0 microgramme/kg de PegIntron une fois par semaine ou par 3 MUI d'interféron alfa-2b trois fois par semaine.

Dans un essai séparé, 224 patients de génotype 2 ou 3 ont reçu en sous-cutané, une fois par semaine pendant 6 mois, 1,5 microgrammes/kg de PegIntron, en association avec ribavirine, 800 – 1 400 mg *per os* (posologie adaptée au poids corporel, seulement 3 patients avec un poids > 105 kg ont reçu une dose de 1 400 mg) (**Tableau 10**). Vingt-quatre % des patients présentaient une fibrose septale ou une cirrhose (score de Knodell 3/4).

Tableau 10 Réponse virologique en fin de traitement, Réponse Virologique Prolongée et rechute en fonction du génotype du VHC et de la charge virale*

	PegIntron 1,5 µg/kg une fois par semaine en association avec ribavirine 800 – 1 400 mg/jour		
	Réponse en fin de traitement	Réponse Virologique Prolongée	Rechute
Tous les sujets	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC de génotype 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC de génotype 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

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

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

Un large essai randomisé a comparé la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un traitement de 48 semaines par PegIntron/ribavirine selon deux schémas thérapeutiques [PegIntron 1,5 µg/kg et 1 µg/kg en sous-cutané une fois par semaine en association dans les deux cas à la ribavirine 800 à 1 400 mg par jour par voie orale (en deux prises séparées)] et par peginterféron alfa-2a 180 µg en sous-cutané une fois par semaine en association à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour par voie orale (en deux prises séparées) chez 3 070 adultes naïfs de tout traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 1. La réponse au traitement était évaluée par la Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (voir **Tableau 11**).

Tableau 11 Réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, réponse à la fin du traitement, taux de rechute* et Réponse Virologique Prolongée (RVP)

Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Réponse à la fin du traitement	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Rechute	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVP	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

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

Tableau 12 Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1 400 mg

	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
Génotype 1*						
<i>A la 4^{ème} semaine *** (n = 950)</i>						
ARN-VHC négatif	834	539	60 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>A la 12^{ème} semaine*** (n = 915)</i>						
ARN-VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Génotype 2, 3**						
<i>A la 12^{ème} semaine (n = 215)</i>						
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

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

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

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

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

La valeur prédictive négative d'une réponse prolongée chez les patients traités par PegIntron en monothérapie était de 98 %.

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le **Tableau 13** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit PegIntron (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit de l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit PegIntron (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit de l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 13 Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par PegIntron en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg/jour)	Interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg/jour)	Valeur p ^a	PegIntron (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d	Interféron alfa-2b (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous les sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,003	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi 2.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine de PegIntron et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine de PegIntron.

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

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

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

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

Retraitement par PegIntron/ribavirine des patients en situation d'échec à un précédent traitement

Dans une étude non-comparative, 2 293 patients avec une fibrose modérée à sévère en échec à un précédent traitement par un interféron alpha en association avec la ribavirine ont été retraités par PegIntron, 1,5 microgrammes/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, en association avec la ribavirine adaptée au poids. Un échec à un précédent traitement a été défini comme une rechute ou une non-réponse (ARN-VHC positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement).

Les patients ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après la fin de leur traitement. La réponse à la 12^{ème} semaine a été définie comme un niveau indétectable d'ARN-VHC après 12 semaines de

traitement. La réponse virologique prolongée (RVP) est définie comme un niveau d'ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (**Tableau 14**).

Tableau 14 Taux de réponse lors d'un retraitement après échec à un précédent traitement

Patients avec un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12 ^{ème} semaine de traitement et RVP après retraitement					
	interféron alpha/ribavirine		peginterféron alpha/ribavirine		Population totale*
	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	RVP % (n/N) IC 99 %
Tous les sujets	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2 295) 19,5 ; 23,3
Réponse précédente					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 2,8 ; 42,6
Génotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Génotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	41,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2 ; 15,9
Génotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	33,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7 ; 12,1
Génotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Génotype					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (112/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	73,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,2 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
Score de fibrose METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	60,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	52,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (19/57)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Charge virale initiale					
Forte charge virale (> 600 000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1 ; 19,1
Faible charge virale (≤ 600 000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR : Non-réponse défini par un taux d'ARN-VHC sérique/plasmatique positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement. L'ARN-VHC plasmatique est mesuré par un laboratoire central utilisant une méthode quantitative non commercialisée par « polymerase chain reaction »

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

Globalement, approximativement 36 % (821/2 286) des patients avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12^{ème} semaine de traitement, taux mesurés en utilisant une méthode non commercialisée (limite de détection : 125 UI/ml). Dans ce sous-groupe, une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 56 % des patients (463/823). Chez les patients en situation d'échec à un précédent traitement par un interféron non-pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement, les taux de réponse prolongée étaient de 59 % et 50 %, respectivement. Parmi les 480 patients ayant une diminution > 2 log de la charge virale mais un niveau détectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients la RVP était de 12 %.

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

Données d'efficacité à long terme - Adultes

Une large étude clinique de suivi à long terme a enrôlé 567 patients ayant préalablement été traités par PegIntron (avec ou sans ribavirine) lors d'une étude clinique. L'objectif de cette étude était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée (RVP) et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques. Un suivi à long terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 327 patients et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté pendant l'étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée maintenue à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 99 % (IC 95 % : 98-100 %). La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite C chronique avec PegIntron (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite C chronique. Cependant, cela n'exclut pas l'évaluation de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Efficacité et sécurité clinique – population pédiatrique

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

Tableau 15 Taux de réponse virologique prolongée (n^{a,b} (%)) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement – Tous les sujets n = 107

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

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

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

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

Données d'efficacité à long terme – Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

PegIntron est un dérivé (pégylé) d'interféron alfa-2b conjugué avec un polyéthylène glycol modifié bien caractérisé et est principalement composé d'éléments monopégylés. La demi-vie plasmatique de PegIntron est prolongée par comparaison à l'interféron alfa-2b non-pégylé. PegIntron est susceptible de se dépolymeriser en interféron alfa-2b libre. L'activité biologique des isomères pégylés est similaire qualitativement, mais plus faible que l'interféron alfa-2b libre.

Après administration sous-cutanée, les concentrations sériques maximales apparaissent entre 15-44 heures après la dose, et sont maintenues jusqu'à 48-72 heures après la dose.

Les valeurs de C_{max} et d'ASC de PegIntron augmentent de façon dose-dépendante. Le volume de distribution moyen apparent est de 0,99 l/kg.

Après une administration multiple, il y a une accumulation d'interférons immunoréactifs. Il n'y a, cependant, qu'une augmentation modeste de l'activité biologique mesurée par dosage biologique.

La demi-vie d'élimination moyenne de PegIntron est approximativement de 40 heures ($\sigma = 13,3$ heures), avec une clairance apparente de 22,0 ml/h/kg. Les mécanismes impliqués dans la clairance des interférons chez l'homme n'ont pas encore été complètement élucidés. Cependant, l'élimination rénale pourrait expliquer une minorité (approximativement 30 %) de la clairance apparente de PegIntron.

Insuffisance rénale

La clairance rénale semble participer pour 30 % à la clairance totale de PegIntron. Dans un essai en dose unique (1,0 microgramme/kg) chez des patients avec une fonction rénale altérée, la C_{max} , l'ASC, et la demi-vie ont augmenté en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Suite à de multiples dosages de PegIntron (1,0 microgramme/kg administré par voie sous-cutanée chaque semaine pendant quatre semaines), la clairance de PegIntron est réduite en moyenne de 17 % chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/minute) et en moyenne de 44 % chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15-29 ml/minute) par comparaison aux sujets avec une fonction rénale normale. Sur la base de données en dose unique, la clairance était similaire chez les patients non dialysés avec une insuffisance rénale sévère et chez les patients sous hémodialyse. La dose de PegIntron en monothérapie doit être réduite chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par PegIntron en association avec la ribavirine (bithérapie ou trithérapie) (voir rubrique 4.3).

En raison d'une variabilité inter-sujet sensible dans les paramètres pharmacocinétiques de l'interféron, il est recommandé que les patients avec une insuffisance rénale sévère soient étroitement surveillés pendant le traitement avec PegIntron (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de PegIntron n'a pas été évaluée chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique sévère.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La pharmacocinétique de PegIntron après une dose unique sous-cutanée de 1,0 microgramme/kg n'a pas été affectée par l'âge. Les données suggèrent qu'aucune modification de la dose de PegIntron n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de PegIntron et ribavirine (gélules et solution buvable) chez les enfants et les adolescents présentant une hépatite C chronique ont été évaluées au cours d'une étude clinique. Chez les enfants et les adolescents recevant une dose de PegIntron ajustée

en fonction de la surface corporelle à 60 µg/m²/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141 – 177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine.

Facteurs neutralisant l'interféron

Des dosages de facteurs neutralisant l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum de patients qui avaient reçu PegIntron dans un essai clinique. Les facteurs neutralisant l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique des facteurs neutralisant chez les patients qui ont reçu 0,5 microgramme/kg de PegIntron est de 1,1 %.

Passage dans le liquide séminal

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

5.3 Données de sécurité préclinique

PegIntron

Les effets indésirables non observés lors des essais cliniques n'ont pas été notés lors des études de toxicité chez le singe. Ces études étaient limitées à quatre semaines en raison de l'apparition d'anticorps anti-interféron chez la plupart des singes.

Des études de l'effet de PegIntron sur la reproduction n'ont pas été réalisées. L'interféron alfa-2b a des effets abortifs chez les primates. PegIntron est également susceptible d'avoir cet effet. Les effets sur la fertilité n'ont pas été déterminés. On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait des animaux expérimentaux ou dans le lait maternel (voir rubrique 4.6 pour les données humaines concernant la grossesse et l'allaitement). PegIntron n'a pas montré de potentiel génotoxique.

La relative non-toxicité du monométhoxy-polyéthylène glycol (mPEG), qui est libéré à partir de PegIntron lors du métabolisme *in vivo* a été démontrée lors des études précliniques de toxicité aiguë et subaiguë chez le rongeur et le singe, les études standard de développement embryo-fœtal et les tests de mutagénicité *in vitro*.

PegIntron plus ribavirine

Lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine, PegIntron n'engendre pas d'effets inconnus par rapport à ceux observés pour chaque substance active administrée seule. Le principal changement relié au traitement était une anémie réversible, faible à modérée, dont la sévérité était supérieure à celle induite par chacune des substances actives administrées seules.

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal jeune pour étudier les effets d'un traitement par PegIntron sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats des études précliniques de toxicité chez l'individu jeune ont montré une diminution dose-dépendante mineure de la croissance globale chez le rat nouveau-né recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3 du POS de Rebetol si PegIntron est administré en association avec la ribavirine).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Phosphate disodique anhydre
Phosphate monosodique dihydraté
Saccharose
Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament doit être uniquement reconstitué avec le solvant fourni (voir rubrique 6.6). En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant reconstitution

3 ans.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre est contenue en flacon de 2 ml (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) avec une capsule (aluminium) de type flip-off et un protecteur (polypropylène). Le solvant est présenté en ampoule de 2 ml (verre de type I).

PegIntron se présente sous forme de :

- 1 flacon de poudre pour solution injectable et 1 ampoule de solvant pour préparation parentérale ;
- 1 flacon de poudre pour solution injectable, 1 ampoule de solvant pour préparation parentérale, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant ;
- 4 flacons de poudre pour solution injectable et 4 ampoules de solvant pour préparation parentérale ;
- 4 flacons de poudre pour solution injectable, 4 ampoules de solvant pour préparation parentérale, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants ;
- 6 flacons de poudre pour solution injectable et 6 ampoules de solvant pour préparation parentérale ;
- 12 flacons de poudre pour solution injectable, 12 ampoules de solvant pour préparation parentérale, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon est à reconstituer avec 0,7 ml d'eau pour préparations injectables pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette

dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 50 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon est à reconstituer avec 0,7 ml d'eau pour préparations injectables pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 80 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon est à reconstituer avec 0,7 ml d'eau pour préparations injectables pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 100 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon est à reconstituer avec 0,7 ml d'eau pour préparations injectables pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 120 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon est à reconstituer avec 0,7 ml d'eau pour préparations injectables pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 150 microgrammes/0,5 ml.

En utilisant une seringue et une aiguille stériles, 0,7 ml d'eau pour préparations injectables est injecté dans le flacon de PegIntron. La dissolution complète de la poudre est obtenue en l'agitant doucement. La dose appropriée peut alors être prélevée à l'aide d'une seringue stérile et injectée. Un mode d'emploi complet est fourni en annexe de la notice.

Comme pour tous les médicaments pour préparation parentérale, la solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration. La solution reconstituée doit être claire et incolore. En cas de coloration anormale ou de présence de particules, la solution reconstituée ne doit pas être utilisée. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/131/001

EU/1/00/131/002

EU/1/00/131/003

EU/1/00/131/004

EU/1/00/131/005

EU/1/00/131/026

PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/131/006

EU/1/00/131/007

EU/1/00/131/008

EU/1/00/131/009

EU/1/00/131/010

EU/1/00/131/027

PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/131/011

EU/1/00/131/012

EU/1/00/131/013

EU/1/00/131/014

EU/1/00/131/015

EU/1/00/131/028

PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/131/016

EU/1/00/131/017

EU/1/00/131/018

EU/1/00/131/019

EU/1/00/131/020

EU/1/00/131/029

PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

EU/1/00/131/021

EU/1/00/131/022

EU/1/00/131/023

EU/1/00/131/024

EU/1/00/131/025

EU/1/00/131/030

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

Date de première autorisation : 25 mai 2000

Date de dernier renouvellement : 25 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 50 microgrammes de peginterféron alfa-2b, exprimé en protéine base.
Chaque stylo prérempli délivre 50 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 80 microgrammes de peginterféron alfa-2b, exprimé en protéine base.
Chaque stylo prérempli délivre 80 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 100 microgrammes de peginterféron alfa-2b, exprimé en protéine base. Chaque stylo prérempli délivre 100 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 120 microgrammes de peginterféron alfa-2b, exprimé en protéine base. Chaque stylo prérempli délivre 120 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 150 microgrammes de peginterféron alfa-2b, exprimé en protéine base. Chaque stylo prérempli délivre 150 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution comme recommandé.

La substance active est un conjugué covalent de l'interféron alfa-2b recombinant* avec le monométhoxy polyéthylène glycol. L'activité de ce produit ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non-pégylée de la même classe thérapeutique (voir rubrique 5.1).

* produit par la technique de l'ADNr dans des cellules d'*E. Coli* hébergeant un plasmide hybride, issu du génie génétique, ayant intégré un gène d'interféron alfa-2b provenant de leucocytes humains.

Excipients notoire :

Chaque stylo prérempli contient 40 mg de saccharose dans 0,5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli.

Poudre blanche.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes (trithérapie)

PegIntron en association avec la ribavirine et le bocéprévir (trithérapie) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) avec une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement (voir la rubrique 5.1).

Se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de la ribavirine et du bocéprévir lorsque PegIntron est utilisé en association avec ces médicaments.

Adultes (bithérapie et monothérapie)

PegIntron est indiqué dans le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'hépatite C chronique ayant un ARN du virus de l'hépatite C positif (ARN-VHC), y compris les patients ayant une cirrhose compensée et/ou co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable (voir la rubrique 4.4).

PegIntron en association avec la ribavirine (bithérapie) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique non préalablement traités y compris les patients co-infectés avec une infection VIH cliniquement stable, et les patients adultes en échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non-pégylé) et ribavirine en traitement combiné ou par interféron alpha en monothérapie (voir rubrique 5.1).

L'interféron en monothérapie, dont PegIntron, est indiqué principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Se reporter au RCP de la ribavirine lorsque PegIntron est utilisé en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique (bithérapie)

PegIntron est indiqué, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif.

Au moment de prendre la décision de ne pas différer le traitement à l'âge adulte, il est important de tenir compte du fait que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance qui peut être irréversible chez certains patients. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4).

Se reporter au RCP de la ribavirine gélules ou solution buvable lorsque PegIntron est utilisé en association avec la ribavirine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et suivi uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients ayant une hépatite C.

Posologie

PegIntron doit être administré en une injection sous-cutanée hebdomadaire. Chez l'adulte, la dose administrée dépend de son utilisation en traitement combiné (bithérapie ou trithérapie) ou en monothérapie.

Traitement combiné par PegIntron (bithérapie ou trithérapie)

Bithérapie (PegIntron avec la ribavirine) : s'applique à tous les patients adultes et à la population pédiatrique âgée de 3 ans et plus.

Trithérapie (PegIntron avec la ribavirine et le bocéprévir) : s'applique aux patients adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1.

Adultes – Dose à administrer

PegIntron 1,5 microgrammes/kg/semaine en association avec des gélules de ribavirine.

La dose requise de 1,5 µg/kg de PegIntron à utiliser en association avec la ribavirine peut être administrée en fonction du poids du patient avec le dosage adapté de PegIntron conformément au **Tableau 1**. Les gélules de ribavirine doivent être administrées par voie orale quotidiennement en deux prises séparées au moment des repas (matin et soir).

Tableau 1 Doses à utiliser pour le traitement combiné*

Poids corporel (kg)	PegIntron		Gélules de ribavirine	
	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)	Dose quotidienne totale de ribavirine (mg)	Nombre de gélules (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1 000	5 ^b
76-80	120	0,5	1 000	5 ^b
81-85	120	0,5	1 200	6 ^c
86-105	150	0,5	1 200	6 ^c
> 105	150	0,5	1 400	7 ^d

a : 2 le matin, 2 le soir

b : 2 le matin, 3 le soir

c : 3 le matin, 3 le soir

d : 3 le matin, 4 le soir

* Se reporter au RCP du bocéprévir pour plus de détails concernant la dose de bocéprévir à administrer en trithérapie.

Adultes - Durée du traitement – Patients naïfs

Trithérapie : Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie : prédictibilité d'une réponse virologique prolongée - Les patients infectés par un virus de génotype 1 qui n'ont pas obtenu un ARN-VHC indétectable ou qui n'ont pas démontré une réponse virologique adéquate à la 4^{ème} ou à la 12^{ème} semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec réponse virologique prolongée et l'arrêt de leur traitement doit être envisagé (voir aussi rubrique 5.1).

- Génotype 1 :
 - Les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement doivent poursuivre le traitement 9 mois de plus (soit une durée totale de 48 semaines).
 - Les patients ayant, à la 12^{ème} semaine de traitement, un taux d'ARN-VHC détectable mais ayant diminué de ≥ 2 log par rapport à la valeur initiale doivent être réévalués à la 24^{ème} semaine de traitement et, si l'ARN-VHC est indétectable, ils doivent poursuivre le traitement complet (soit une durée totale de 48 semaines). Cependant, si l'ARN-VHC est encore détectable à la 24^{ème} semaine de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
 - Dans le sous-groupe de patients de génotype 1 avec une faible charge virale (< 600 000 UI/ml) ayant un taux d'ARN-VHC indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement et restant indétectable à la 24^{ème} semaine, le traitement peut soit être arrêté après ces 24 semaines de traitement soit être poursuivi 24 semaines supplémentaires (soit une durée totale de traitement de 48 semaines). Cependant, un traitement d'une durée totale de 24 semaines peut être associé à un risque plus élevé de rechute par rapport à un traitement de 48 semaines (voir rubrique 5.1).
- Génotype 2 ou 3 :
Il est recommandé que tous les patients soient traités par bithérapie pendant 24 semaines, à l'exception des patients co-infectés VHC-VIH qui doivent être traités 48 semaines.

- **Génotype 4 :**
En général, les patients de génotype 4 sont considérés comme plus difficiles à traiter et les données limitées de l'étude (n = 66) sont compatibles avec une durée de traitement par bithérapie identique à celle recommandée pour le génotype 1.

Adultes - Durée du traitement - Co-infection VHC-VIH

Bithérapie : La durée de traitement recommandée pour les patients co-infectés VHC-VIH est de 48 semaines par bithérapie, quel que soit le génotype.

Prédictibilité d'une réponse et de l'absence de réponse chez les patients co-infectés VHC-VIH -
L'obtention d'une réponse virologique précoce à la 12^{ème} semaine, définie comme une diminution de 2 log de la charge virale ou des niveaux indétectables de l'ARN-VHC, s'est révélée être prédictive d'une réponse prolongée. La valeur prédictive négative pour l'obtention d'une réponse prolongée chez les patients co-infectés VHC-VIH traités par PegIntron en association avec la ribavirine a été de 99 % (67/68 ; Etude 1) (voir rubrique 5.1). Une valeur prédictive positive de 50 % (52/104 ; Etude 1) a été observée chez les patients co-infectés VHC-VIH recevant la bithérapie.

Adultes - Durée du traitement – Retraitement

Trithérapie : Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie : Prédictibilité d'une réponse virologique prolongée - tous les patients, quel que soit leur génotype, ayant un taux sérique d'ARN-VHC en-dessous des limites de détection à la 12^{ème} semaine doivent être traités 48 semaines par bithérapie. Les patients retraités qui n'ont pas eu de réponse virologique (c'est-à-dire un ARN-VHC inférieur à la limite de détection) à la 12^{ème} semaine ont peu de chance de devenir des répondeurs présentant une réponse virologique prolongée après 48 semaines de traitement (voir aussi rubrique 5.1).

Une durée de retraitement supérieure à 48 semaines chez les patients non-répondeurs de génotype 1 n'a pas été étudiée avec l'interféron alfa-2b pégylé en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique (bithérapie uniquement) – Dose à administrer

Chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents, la posologie est déterminée en fonction de la surface corporelle pour PegIntron et en fonction du poids pour la ribavirine. La posologie de PegIntron recommandée est de 60 µg/m²/semaine en sous-cutané en association avec la ribavirine à 15 mg/kg/jour par voie orale en deux prises séparées au moment des repas (matin et soir).

Population pédiatrique (bithérapie uniquement) – Durée du traitement

- **Génotype 1 :**
La durée recommandée de traitement par bithérapie est de 1 an. Par extrapolation des données cliniques sur l'association avec l'interféron non-pégylé dans la population pédiatrique (valeur prédictive négative de 96 % pour l'association interféron alfa-2b/ribavirine), les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont très peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association PegIntron/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement.

Génotype 2 ou 3 :

La durée recommandée de traitement par bithérapie est 24 semaines.

Génotype 4 :

Seuls 5 enfants et adolescents de génotype 4 ont été traités dans l'essai clinique PegIntron/ribavirine. La durée recommandée de traitement par bithérapie est de 1 an. Il est recommandé d'interrompre le traitement des enfants et adolescents recevant l'association PegIntron/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine est < 2 log₁₀ par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24^{ème} semaine de traitement.

PegIntron en monothérapie – Adultes

Doses à administrer

En monothérapie, la posologie de PegIntron est 0,5 ou 1,0 µg/kg/semaine. Le plus faible dosage disponible de PegIntron est 50 µg/0,5 ml ; par conséquent, pour les patients à qui la posologie de 0,5 µg/kg/semaine a été prescrite, les doses doivent être ajustées par volume conformément au **Tableau 2**. Pour la posologie de 1,0 µg/kg, des ajustements similaires de volume ou de dosage peuvent être effectués conformément au **Tableau 2**. PegIntron en monothérapie n'a pas été étudié chez les patients co-infectés VHC-VIH.

Tableau 2 Doses à utiliser en monothérapie

Poids corporel (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter une fois par semaine (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,2
46-56	50	0,25	50	0,25
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter d'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Durée du traitement

Pour les patients présentant une réponse virologique à la 12^{ème} semaine, le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois de plus (soit une durée totale de 6 mois). La décision de poursuivre le traitement jusqu'à 1 an doit être basée sur des facteurs pronostiques (par exemple, génotype, âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale).

Modification des doses chez tous les patients (monothérapie et traitement combiné)

Si des effets indésirables sévères ou des anomalies au niveau des analyses de laboratoire apparaissent pendant le traitement par PegIntron en monothérapie ou en traitement combiné, les posologies de PegIntron et/ou de la ribavirine doivent être modifiées de manière appropriée, jusqu'à ce que les effets indésirables cessent. Une réduction de dose de bocéprévir n'est pas recommandée. Le bocéprévir ne doit pas être administré en l'absence de PegIntron et de la ribavirine.

L'observance au traitement pouvant être un facteur important de réponse, les posologies de PegIntron et de ribavirine doivent être maintenues aussi proches que possible des posologies recommandées. Des recommandations en matière de modification de la posologie ont été développées durant les essais cliniques.

Tableau 2a Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné basées sur les paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Diminuer uniquement la dose quotidienne de ribavirine (voir note 1) si :	Diminuer uniquement la dose de PegIntron (voir note 2) si :	Interrompre le traitement combiné si :
Hémoglobine	$\geq 8,5$ g/dl, et < 10 g/dl	-	$< 8,5$ g/dl
Adultes : hémoglobine chez les patients avec un antécédent de maladie cardiaque stable Enfants et adolescents : sans objet		Diminution ≥ 2 g/dl de l'hémoglobine sur toute période de 4 semaines de traitement (diminution définitive de la dose)	< 12 g/dl après 4 semaines de traitement à une dose déjà diminuée
Leucocytes	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Neutrophiles	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, et $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, et $< 50 \times 10^9/l$ (adultes) $\geq 50 \times 10^9/l$, et $< 70 \times 10^9/l$ (enfants et adolescents)	$< 25 \times 10^9/l$ (adultes) $< 50 \times 10^9/l$ (enfants et adolescents)
Bilirubine – directe	-	-	$2,5 \times$ LNS*
Bilirubine – indirecte	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (pendant > 4 semaines)
Créatininémie	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Clairance de la créatinine	-	-	Arrêter ribavirine si CLCr < 50 ml/min
Alanine aminotransférase (ALAT) ou Aspartate aminotransférase (ASAT)	-	-	2 x valeurs initiales et $> 10 \times$ LNS* 2 x valeurs initiales et $> 10 \times$ LNS*

* Limite normale supérieure

Note 1 : Chez les adultes, la première réduction de la dose de ribavirine est de 200 mg/jour (sauf pour les patients recevant une dose de 1 400 mg, dans ce cas la réduction doit être de 400 mg/jour). Si besoin, la deuxième réduction de dose de ribavirine est de 200 mg supplémentaires par jour. Les patients dont la posologie de ribavirine est abaissée à 600 mg/jour doivent recevoir une gélule de 200 mg le matin et deux gélules de 200 mg le soir.

Chez les enfants et les adolescents, la dose de ribavirine est abaissée à 12 mg/kg/jour (1^{ère} réduction de dose), puis à 8 mg/kg/jour (2^{ème} réduction de dose).

Note 2 : Chez les adultes, la dose de PegIntron est d'abord abaissée à 1 µg/kg/semaine (1^{ère} réduction de dose). Si besoin, la dose de PegIntron est abaissée à 0,5 µg/kg/semaine (2^{ème} réduction de dose). Pour les patients suivant une monothérapie par PegIntron : voir la rubrique des recommandations de réduction de dose en monothérapie pour la réduction de dose.

Chez les enfants et les adolescents, la dose de PegIntron est abaissée à 40 µg/m²/semaine (1^{ère} réduction de dose), puis à 20 µg/m²/semaine (2^{ème} réduction de dose).

La réduction de dose du PegIntron chez l'adulte peut être effectuée en réduisant le volume prescrit ou en utilisant un dosage plus faible conformément au **Tableau 2b**. La réduction de dose du PegIntron chez l'enfant et l'adolescent se fait par modification de la posologie recommandée selon un schéma en deux étapes partant de la dose de départ initiale de 60 µg/m²/semaine, pour diminuer à 40 µg/m²/semaine puis à 20 µg/m²/semaine, si nécessaire.

Tableau 2b Réduction en deux étapes des doses de PegIntron utilisé en traitement combiné chez l'adulte

Première réduction de dose de PegIntron à 1 µg/kg				Deuxième réduction de dose de PegIntron à 0,5 µg/kg			
Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)	Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Recommandations en matière de réduction de dose du PegIntron en monothérapie chez les adultes

Les recommandations en matière de modification de dose pour les patients adultes utilisant le PegIntron en monothérapie sont présentées dans le **Tableau 3a**.

Tableau 3a Recommandations en matière de modification de la posologie pour PegIntron en monothérapie chez l'adulte, basées sur les paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Diminuer la dose de PegIntron de moitié si :	Interrompre PegIntron si :
Neutrophiles	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, et $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	$\geq 25 \times 10^9/l$, et $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Pour les patients adultes recevant 0,5 µg/kg de PegIntron en monothérapie, la réduction de dose peut être effectuée en réduisant de moitié le volume prescrit conformément au **Tableau 3b**

Tableau 3b Réduction des doses de PegIntron (0,25 µg/kg) utilisé en monothérapie 0,5 µg/kg chez les adultes

Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	75*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter l'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Pour les patients adultes recevant 1,0 µg/kg de PegIntron en monothérapie, la réduction de dose peut être effectuée en réduisant de moitié le volume prescrit ou en utilisant un dosage plus faible conformément au **Tableau 3c**.

Tableau 3c Réduction des doses de PegIntron (0,5 µg/kg) utilisé en monothérapie 1,0 µg/kg chez les adultes

Poids corporel (kg)	Dosage de PegIntron à utiliser (µg/0,5 ml)	Quantité de PegIntron à administrer (µg)	Volume de PegIntron à administrer (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

Le volume minimum délivré par le stylo est 0,2 ml.

* Nécessité d'utiliser le flacon.

** Pour les patients > 120 kg, la dose de PegIntron doit être calculée en fonction du poids individuel du patient. Cela peut nécessiter d'associer divers dosages et volumes de PegIntron.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Monothérapie

PegIntron doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère. Chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine 30-50 ml/minute), la dose initiale de PegIntron doit être réduite de 25 %. Chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal sévère (clairance de la créatinine 15-29 ml/minute) la dose initiale de PegIntron doit être réduite de 50 %. Les données ne sont pas disponibles pour l'utilisation de PegIntron chez les patients avec une clairance de la créatinine < 15 ml/minute (voir rubrique 5.2). Les patients avec une insuffisance rénale sévère, y compris les patients hémodialysés, doivent être attentivement surveillés. Si la fonction rénale diminue pendant le traitement, le traitement par PegIntron doit être interrompu.

Traitement combiné

Les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par PegIntron en association avec la ribavirine (voir le RCP de la ribavirine). Lors d'un traitement combiné, les patients ayant une altération de la fonction rénale doivent être surveillés plus attentivement quant à la survenue d'une anémie.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du traitement par PegIntron n'ont pas été évaluées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère, par conséquent PegIntron ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'âge n'a pas d'effet apparent sur la pharmacocinétique de PegIntron. Les données des personnes âgées traitées par une dose unique de PegIntron suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PegIntron en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

PegIntron peut être utilisé en association à la ribavirine dans la population pédiatrique de 3 ans et plus.

Mode d'administration

PegIntron doit être administré par injection sous-cutanée. Pour les précautions particulières de manipulation, voir la rubrique 6.6. Les patients peuvent s'auto-injecter PegIntron, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout interféron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- Antécédents d'affection cardiaque préexistante sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4) ;
- Etat clinique sévère ;
- Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune ;
- Insuffisance hépatique sévère ou cirrhose du foie décompensée ;
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils peuvent être contrôlés par un traitement conventionnel ;
- Épilepsie et/ou anomalies fonctionnelles du système nerveux central (SNC) ;
- Patients co-infectés VHC-VIH porteurs d'une cirrhose et d'un score de Child-Pugh ≥ 6 ;
- Association de PegIntron avec la telbivudine.

Population pédiatrique

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

Traitement combiné

Voir également le RCP de la ribavirine et du bocéprévir si le PegIntron est administré en traitement combiné chez les patients avec une hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système Nerveux Central (SNC) et troubles psychiatriques

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par PegIntron, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui) comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et altérations de l'état mental ont été observés avec les interférons alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par PegIntron, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères

Si le traitement par peginterféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individuel approprié et d'une prise en charge thérapeutique du trouble psychiatrique.

- L'utilisation de PegIntron chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Parmi les enfants et adolescents traités par l'interféron alfa-2b en association avec la ribavirine, des idées suicidaires ou tentatives de suicides ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (par ex. : dépression, instabilité émotionnelle et somnolence).

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques pré-existants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Croissance et développement (enfants et adolescents)

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

Evaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque chez l'enfant

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué une inhibition de la croissance conduisant à une réduction de la taille chez certains patients.
- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, tels que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

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

Des états d'obnubilation et de coma plus importants, comportant des cas d'encéphalopathies, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses plus élevées pour des indications en oncologie. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez quelques patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'interféron alpha.

Tous les patients ayant participé aux études sélectionnées relatives à l'hépatite C chronique ont eu une biopsie du foie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3) le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie du foie est nécessaire.

Hypersensibilité aiguë

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont été rarement observées lors d'un traitement par interféron alfa-2b. Si une telle réaction se développe pendant le traitement par PegIntron, interrompre le traitement et instaurer immédiatement un traitement médical approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Système cardio-vasculaire

Comme avec l'interféron alfa-2b, les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par PegIntron doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que pour les patients ayant des anomalies cardiaques préexistantes des électrocardiogrammes soient réalisés avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires)

répondent habituellement au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par PegIntron. Il n'y a pas de données chez les enfants et les adolescents ayant des antécédents de pathologie cardiaque.

Insuffisance hépatique

PegIntron augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose. Comme avec tous les interférons, interrompre le traitement par PegIntron chez les patients qui développent un allongement des marqueurs de la coagulation pouvant indiquer une décompensation hépatique. Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

Fièvre

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Hydratation

Une hydratation appropriée doit être maintenue chez les patients recevant un traitement par PegIntron dans la mesure où une hypotension liée à une perte liquidienne a été observée chez certains patients traités par interféron alpha. Une réhydratation peut être nécessaire.

Atteintes pulmonaires

Des infiltrats pulmonaires, pneumopathies, et pneumonies, conduisant occasionnellement à la mort, ont été rarement observés chez les patients traités par interféron alpha. Tout patient développant fièvre, toux, dyspnée ou autres symptômes respiratoires doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou une preuve d'altération de la fonction pulmonaire, le patient doit être étroitement surveillé, et, si nécessaire, interrompre l'interféron alpha. Une interruption brutale de l'administration d'interféron alpha et un traitement avec des corticoïdes semblent être associés à une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Maladie auto-immune

Le développement d'auto-anticorps et de maladies auto-immunes a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de maladies auto-immunes. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'une maladie auto-immune doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Atteintes thyroïdiennes et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Atteintes oculaires

Des troubles oculaires comprenant des hémorragies rétinienes, des exsudats rétinienes, des décollements séreux de la rétine et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement avec les interférons alpha (voir rubrique 4.8). Tous les patients traités doivent faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant traitement. Tout patient se plaignant de symptômes oculaires, comprenant perte d'acuité visuelle ou de champ visuel doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par PegIntron sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète sucré ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par PegIntron doit être envisagé chez les patients développant de nouveaux troubles ophtalmologiques ou lors de l'aggravation de troubles ophtalmologiques préexistants.

Atteintes thyroïdiennes

Rarement, les patients adultes traités pour une hépatite C chronique avec interféron alpha ont développé des anomalies thyroïdiennes, soit une hypothyroïdie soit une hyperthyroïdie.

Approximativement 21 % des enfants traités par l'association PegIntron/ribavirine ont présenté une augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH - *thyroid stimulating hormone*). Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez environ 2 % des autres enfants. Avant l'initiation du traitement par PegIntron, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Déterminer les taux de TSH si, pendant la durée du traitement, un patient développe des symptômes évocateurs d'un possible dysfonctionnement thyroïdien. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par PegIntron peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (par ex. TSH).

Atteintes métaboliques

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

Co-infection VHC-VIH

Toxicité mitochondriale et acidose lactique

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque le traitement combiné PegIntron/ribavirine est associé à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir RCP de la ribavirine).

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

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

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

Anomalies hématologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH

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

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

Patients avec un faible taux de CD4

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

Veillez vous référer au RCP respectif de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités avec PegIntron et la ribavirine.

Co-infection VHC-VHB

Des cas de réactivation de l'hépatite B (dont certains avec des conséquences sévères) ont été rapportés chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C et traités par interféron. La fréquence d'une telle réactivation apparaît comme étant faible.

Un dépistage de l'hépatite B doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement de l'hépatite C par interféron; les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C doivent être ensuite surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Affections dentaires et parodontales

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

Patients transplantés

La sécurité d'emploi et l'efficacité de PegIntron seul ou en association avec la ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chez des patients transplantés du foie ou d'un autre organe n'ont pas été étudiées. Les données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alpha peut être associé à un risque de rejet de greffe de rein plus élevé. Un rejet de greffe du foie a également été rapporté.

Autres

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose préexistants sous interféron alpha, PegIntron ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Tests de laboratoire

Des tests hématologiques standards, de chimie sanguine et un test de la fonction thyroïdienne doivent être effectués chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les valeurs de base acceptables avant l'initiation d'un traitement par PegIntron sont:

- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrophiles $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$
- Taux de TSH doit être dans les limites normales

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

Monothérapie de maintenance à long terme

Dans une étude clinique, il a été démontré que le peginterféron alfa-2b à faible dose (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$) n'est pas efficace en monothérapie de maintenance à long terme (pour une durée moyenne de 2,5 ans) pour prévenir la progression de la maladie chez les non répondeurs avec une cirrhose compensée. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur le temps écoulé avant le développement du premier événement clinique (décompensation hépatique, carcinome hépatocellulaire, décès et/ou transplantation hépatique) par rapport à l'absence de traitement. Par conséquent, PegIntron ne doit pas être utilisé en monothérapie de maintenance à long terme.

Informations importantes concernant certains composants de PegIntron

Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,7 ml, c'est-à-dire que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Telvivudine

Une étude clinique évaluant l'association de la telvivudine, 600 mg par jour, avec l'interféron pégylé alfa-2a, 180 microgrammes une fois par semaine en administration sous-cutanée, indique que cette association s'accompagne d'une augmentation du risque de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP de la telvivudine). De plus, la sécurité d'emploi et l'efficacité de la telvivudine en association avec les interférons dans le traitement de l'hépatite B chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association de PegIntron avec la telvivudine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Méthadone

Chez les patients ayant une hépatite C chronique stabilisés sous méthadone en traitement de maintenance et naïfs de traitement par peginterféron alfa-2b, l'ajout de 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée de PegIntron pendant 4 semaines a augmenté approximativement de 15 % l'ASC de R-méthadone (IC 95 % pour un ratio d'ASC estimé entre 103 et 128 %). La signification clinique de ces résultats est inconnue ; cependant, ces patients doivent être surveillés pour tous signes et symptômes d'un effet sédatif accru, ainsi que pour dépression respiratoire. Chez les patients sous forte dose de méthadone en particulier, le risque de la prolongation de l'espace QT doit être pris en compte.

Effet du Peginterféron alpha-2b sur les médicaments co-administrés

L'interaction potentielle du peginterféron alfa-2b (PegIntron) sur les substrats des enzymes métaboliques a été évaluée dans 3 études cliniques pharmacologiques à doses multiples. Dans ces études, les effets des schémas thérapeutiques à doses multiples du peginterféron alfa-2b (PegIntron) ont été évalués chez des sujets atteints d'hépatite C (1,5 µg/semaine) ou chez des sujets sains (1 µg/semaine ou 3 µg/semaine) (**tableau 4**). Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre le peginterféron alfa-2b (PegIntron) et le tolbutamide, le midazolam ou la dapsone ; par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire, lorsque le peginterféron alfa-2b (PegIntron) est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP3A4 et la N-acétyltransférase. L'administration concomitante du peginterféron alfa-2b (PegIntron) avec de la caféine ou de la désipramine augmente légèrement l'exposition à la caféine et à la désipramine. Chez les patients recevant PegIntron concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP2D6, l'étendue de la diminution de l'activité du cytochrome P 450 est peu susceptible d'avoir un impact clinique, excepté avec les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (**tableau 5**).

Tableau 4 Effet du peginterféron alpha-2b sur les médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Dose de peginterféron alfa-2b	Population étudiée	Ratio des moyennes géométriques (Ratio avec/sans peginterféron alfa-2b)	
			ASC (IC 90%)	C _{max} (IC 90%)
Caféine (Substrat du CYP1A2)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	1,39 (1,27-1,51)	1,02 (0,95-1,09)
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	1,18 (1,07-1,31)	1,12 (1,05-1,19)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,36 (1,25-1,49)	1,16 (1,10-1,24)
Tolbutamide (Substrat du CYP2C9)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	1,1# (0,94-1,28)	NA
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	0,90# (0,81-1,00)	NA

Médicament co-administré	Dose de peginterféron alfa-2b	Population étudiée	Ratio des moyennes géométriques (Ratio avec/sans peginterféron alfa-2b)	
			ASC (IC 90%)	C _{max} (IC 90%)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	0,95 (0,89-1,01)	0,99 (0,92-1,07)
Bromhydrate de dextrométhorphane (substrat du CYP2D6 et du CYP3A)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=22)	0,96## (0,73-1,26)	NA
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	2,03# (1,55-2,67)	NA
Désipramine (substrat du CYP2D6)	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,30 (1,18-1,43)	1,08 (1,00-1,16)
Midazolam (Substrat du CYP3A4)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=24)	1,07 (0,91-1,25)	1,12 (0,94-1,33)
	1 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets sains (N=24)	1,07 (0,99-1,16)	1,33 (1,15-1,53)
	3 µg/kg/semaine (2 semaines)	Sujets sains (N=13)	1,18 (1,06-1,32)	1,24 (1,07-1,43)
Dapsone (substrat de la N-acétyltransférase)	1,5 µg/kg/semaine (4 semaines)	Sujets atteints d'hépatite C chronique (N=24)	1,05 (1,02-1,08)	1,03 (1,00-1,06)

Calculé à partir des données sur les urines recueillies sur un intervalle de 8 heures.

Calculé à partir des données sur les urines recueillies sur un intervalle de 24 heures

Tableau 5 Précautions en cas de co-administration (PegIntron doit être administré avec prudence lorsqu'il est co-administré avec les médicaments suivants)

Médicaments	Signes, Symptômes, et Traitement	Mécanisme et Facteurs de Risque
Théophylline	La co-administration de la théophylline avec le produit (PegIntron) peut augmenter les concentrations sanguines de la théophylline. La prudence est recommandée lors de la co-administration de la théophylline avec le produit (PegIntron). Se référer aux notices de la théophylline lorsqu'elle est co-administrée avec le produit (PegIntron).	Le métabolisme de la théophylline est bloqué par l'action inhibitrice du produit (PegIntron) sur le CYP1A2.
Thioridazine	La co-administration de la thioridazine avec le produit (PegIntron) peut augmenter les concentrations sanguines de la thioridazine. La prudence est recommandée lors de la co-administration de la thioridazine avec le produit (PegIntron). Se référer aux notices de la thioridazine lorsqu'elle est co-administrée avec le produit (PegIntron).	Le métabolisme de la thioridazine est bloqué par l'action inhibitrice du produit (PegIntron) sur le CYP2D6.

Médicaments	Signes, Symptômes, et Traitement	Mécanisme et Facteurs de Risque
Théophylline, Antipyrine, Warfarine	Une élévation des concentrations sanguines de ces médicaments a été rapportée lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, et par conséquent des précautions doivent être prises.	Le métabolisme hépatique d'autres médicaments peut être inhibé.
Zidovudine	Lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, l'effet myélosuppresseur peut être renforcé et une aggravation de la diminution des cellules sanguines, telle qu'une diminution des globules blancs peut survenir.	Le mécanisme d'action est inconnu, mais il est considéré que les deux médicaments ont des effets dépressifs sur la moelle osseuse.
Traitement immuno-suppresseur	Lors de l'administration en association avec d'autres préparations d'interféron, l'effet du traitement immuno-suppresseur peut être affaibli chez les patients transplantés (rein, moelle osseuse, etc.).	Il est considéré que des réactions de rejet du greffon peuvent être induites.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été notée entre PegIntron et la ribavirine lors d'une étude pharmacocinétique en dose multiple.

Co-infection VHC-VIH

Analogues nucléosidiques

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de PegIntron chez des femmes en âge de procréer est recommandée seulement si elles utilisent une contraception efficace pendant le traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par PegIntron en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du

traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le primate. PegIntron est susceptible d'avoir également cet effet.

Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. PegIntron ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Traitement combiné avec la ribavirine

La ribavirine provoque des malformations graves pour l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse, par conséquent le traitement par ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Allaitement

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant l'initiation du traitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par PegIntron sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Les patients qui développent fatigue, somnolence ou confusion pendant le traitement par PegIntron doivent être avertis afin d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Adultes

Trithérapie

Se reporter au RCP du bocéprévir.

Bithérapie et monothérapie

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés chez l'adulte lors des essais cliniques avec PegIntron en association avec la ribavirine, observés chez plus de la moitié des sujets de l'étude, ont été de la fatigue, des céphalées et des réactions au point d'injection. D'autres effets indésirables rapportés chez plus de 25 % des sujets comportaient nausées, frissons, insomnie, anémie, fièvre, myalgie, asthénie, douleur, alopecie, anorexie, perte de poids, dépression, rash et irritabilité. La sévérité des effets indésirables les plus fréquemment rapportés a été principalement légère à modérée et ces effets indésirables ont pu être gérés sans avoir recours à des modifications de doses ou un arrêt de traitement. La fatigue, l'alopecie, le prurit, les nausées, l'anorexie, la perte de poids, l'irritabilité et l'insomnie surviennent à un taux particulièrement plus faible chez les patients traités par PegIntron en monothérapie par comparaison à ceux traités par traitement combiné (voir **Tableau 6**).

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants liés au traitement ont été rapportés chez l'adulte dans les essais cliniques ou au cours de la surveillance après la commercialisation chez les patients traités par peginterféron alfa-2b, y compris la monothérapie par PegIntron ou PegIntron/ribavirine. Ces réactions sont listées dans le **tableau 6** par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez l'adulte lors des essais cliniques ou lors de la surveillance après la commercialisation chez les patients traités par peginterféron alfa-2b, y compris la monothérapie par PegIntron ou PegIntron + ribavirine.

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale*, pharyngite*
Fréquent :	Infection bactérienne (y compris sepsis), infection fongique, grippe, infection du tractus respiratoire supérieur, bronchite, herpès simplex, sinusite, otite moyenne, rhinite
Peu fréquent :	Infection au point d'injection, infection du tractus respiratoire inférieur
Fréquence indéterminée :	Réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VIH/HB
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie
Fréquent :	Anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie
Très rare :	Aplasie médullaire
Fréquence indéterminée :	Erythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Hypersensibilité au produit
Rare :	Sarcoïdose
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité aiguë incluant œdème de Quincke, anaphylaxie et réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique, purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique, lupus érythémateux disséminé
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hypocalcémie, hyperuricémie, déshydratation, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	Diabète sucré, hypertriglycéridémie
Rare :	Acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Dépression, anxiété*, instabilité émotionnelle*, concentration altérée, insomnie
Fréquent :	Agressivité, agitation, colère, troubles de l'humeur, comportement anormal, nervosité, trouble du sommeil, baisse de la libido, apathie, rêves inhabituels, pleurs
Peu fréquent :	Suicide, tentative de suicide, idées suicidaires, psychose, hallucination, attaque de panique
Rare :	Troubles bipolaires
Fréquence indéterminée :	Idées d'homicide, manie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Amnésie, troubles de la mémoire, syncope, migraine, ataxie, confusion, névralgie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, hypertonie, somnolence, troubles de l'attention, tremblements, dysgueusie
Peu fréquent :	Neuropathie, neuropathie périphérique
Rare :	Convulsions
Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, encéphalopathie
Fréquence indéterminée :	Paralysie faciale, mononeuropathies

Affections oculaires	
Fréquent :	Troubles visuels, vision trouble, photophobie, conjonctivite, irritation oculaire, troubles lacrymaux, douleur oculaire, sécheresse oculaire
Peu fréquent :	Exsudats rétinien
Rare :	Perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, hémorragie rétinienne, rétinopathie, occlusion de l'artère rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, névrite optique, œdème de la papille, œdème maculaire
Fréquence indéterminée :	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Trouble/perde d'audition, acouphènes, vertiges
Peu fréquent :	Douleur de l'oreille
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Peu fréquent :	Infarctus du myocarde
Rare :	Insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, arythmie, péricardite
Très rare :	Ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Epanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices
Rare :	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Dysphonie, épistaxis, trouble respiratoire, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, congestion nasale, rhinorrhée, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, douleur pharyngolaryngée
Très rare :	Pneumopathie interstitielle
Fréquence indéterminée :	Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire [#]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Vomissement*, nausées, douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale*
Fréquent :	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, stomatite, ulcération de la bouche, glossodynie, saignement des gencives, constipation, flatulences, hémorroïdes, chéilite, distension abdominale, gingivite, glossite, troubles dentaires
Peu fréquent :	Pancréatite, douleur orale
Rare :	Colite ischémique
Très rare :	Rectocolite hémorragique
Fréquence indéterminée :	Pigmentation de la langue
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hyperbilirubinémie, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit*, sécheresse de la peau*, rash*
Fréquent :	Psoriasis, réaction de photosensibilisation, rash maculo-papulaire, dermatite, rash érythémateux, eczéma, sueurs nocturnes, hyperhydrose, acné, furonculose, érythème, urticaire, texture anormale des cheveux, troubles des ongles
Rare :	Sarcoïdose cutanée
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleur des extrémités
Peu fréquent :	Douleur des os, faiblesse musculaire
Rare :	Rhabdomyolyse, myosite, polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes, polyurie, urine anormale
Rare :	Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, ménorragie, trouble menstruel, trouble ovarien, trouble vaginal, trouble sexuel, prostatite, dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Réaction au point d'injection*, inflammation au point d'injection, fatigue, asthénie, irritabilité, frissons, fièvre, syndrome pseudo-grippal, douleur
Fréquent :	Douleur thoracique, inconfort thoracique, douleur au point d'injection, malaise, œdème du visage, œdème périphérique, sentiment d'état anormal, soif
Rare :	Nécrose au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

* Ces effets indésirables ont été fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients traités par PegIntron en monothérapie lors des essais cliniques.

Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Description d'effets indésirables sélectionnés chez l'adulte

La plupart des cas de neutropénie et thrombocytopénie étaient légers (grades OMS 1 ou 2). Il y a eu des cas de neutropénie plus sévères chez les patients traités avec les doses recommandées de PegIntron en association avec la ribavirine (grade OMS 3 : 39 sur 186 [21 %] ; et grade OMS 4 : 13 sur 186 [7 %]).

Dans un essai clinique, approximativement 1,2 % des patients traités avec PegIntron ou interféron alfa-2b en association avec ribavirine ont rapporté au cours du traitement des effets psychiatriques affectant le pronostic vital. Ces effets comprenaient idées suicidaires et tentatives de suicide (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversibles à l'arrêt du traitement par interféron alpha, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques.

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Les troubles ophtalmologiques rarement rapportés avec les interférons alpha comprennent rétinoopathies (incluant œdème maculaire), hémorragie rétinienne, occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne, exsudats rétiens, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, névrite optique, et œdème papillaire (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique a été rapportée avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura

thrombocytopénie thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (voir aussi rubrique 4.4).

Patients co-infectés VHC-VIH

Synthèse du profil de sécurité

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Toxicité mitochondriale

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

Paramètres biologiques chez les patients co-infectés VHC-VIH

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

Baisse des lymphocytes CD4

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

Veillez vous référer au RCP respectif de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités avec PegIntron en association avec la ribavirine.

Population pédiatrique

Synthèse du profil de sécurité

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

A la fin des 24 semaines de suivi post-traitement, les diminutions moyennes des percentiles du poids et de la taille étaient toujours de 3 percentiles et de 7 percentiles respectivement et 20 % des enfants présentaient encore une inhibition de la croissance (vitesse de croissance < 3^{ème} percentile). Quarante-vingt-quatorze sujets sur 107 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme sur 5 ans. Les effets sur la croissance ont été moindres chez les sujets traités pendant 24 semaines que chez ceux traités pendant 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de la taille relative à l'âge ont diminué de 1,3 et 9,0 percentiles, parmi les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, 24 % des sujets (11/46) traités pendant 24 semaines et 40 % des sujets (19/48) traités pendant 48 semaines ont eu une diminution > 15 percentiles de la taille relative à l'âge, par comparaison aux percentiles de base avant traitement. Entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme sur 5 ans, une diminution supérieure à 30 percentiles de la taille relative à l'âge a été observée chez 11 % des sujets (5/46) traités pendant 24 semaines et chez 13 % des sujets (6/48) traités pendant 48 semaines. Pour le poids, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles du poids relatif à l'âge ont diminué de 1,3 et 5,5 percentiles chez les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. Pour l'IMC, entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme, les percentiles de l'IMC relatif à l'âge, ont diminué de 1,8 et 7,5 percentiles chez les sujets traités respectivement pendant 24 ou 48 semaines. La diminution du percentile moyen de la taille après 1 an de suivi à long terme était plus importante chez les enfants pré-pubères. La diminution de la taille, du poids et du Z-score d'IMC observée pendant la phase de traitement comparée à une population normative n'a pas totalement été récupérée à la fin de la période de suivi à long terme chez les enfants traités pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4).

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

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, liés au traitement, ont été rapportés dans l'étude chez les enfants et les adolescents traités par PegIntron en association avec la ribavirine. Ces réactions sont listées dans le **Tableau 7** par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 Effets indésirables rapportés très fréquemment, fréquemment et peu fréquemment lors des études cliniques chez les enfants et les adolescents traités par PegIntron en association avec la ribavirine

Infections et infestations	
Fréquent :	Infection fongique, grippe, herpès buccal, otite moyenne, pharyngite à streptocoque, rhinopharyngite, sinusite
Peu fréquent :	Pneumonie, ascaridiase, oxyurose, zona, cellulite, infection du tractus urinaire, gastroentérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, leucopénie, neutropénie
Fréquent :	Thrombocytopenie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie, diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Idées suicidaires [§] , tentative de suicide [§] , dépression, agressivité, instabilité émotionnelle, colère, agitation, anxiété, altération de l'humeur, impatience, nervosité, insomnie
Peu fréquent :	Comportement anormal, humeur dépressive, trouble émotionnel, peur, cauchemar
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée, étourdissements
Fréquent :	Dysgueusie, syncope, troubles de l'attention, somnolence, sommeil de mauvaise qualité
Peu fréquent :	Névralgie, léthargie, paresthésie, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, tremblements
Affections oculaires	
Fréquent :	Douleur oculaire
Peu fréquent :	Hémorragie conjonctivale, prurit oculaire, kératite, vision trouble, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Bouffées vasomotrices
Peu fréquent :	Hypotension, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Toux, épistaxis, douleur pharyngolaryngée
Peu fréquent :	Respiration sifflante, inconfort nasal, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Douleur abdominale, douleur abdominale haute, vomissement, nausée
Fréquent :	Diarrhée, stomatite aphteuse, perlèche, ulcération buccale, inconfort gastrique, douleur buccale
Peu fréquent :	Dyspepsie, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Ulopécie, sécheresse de la peau
Fréquent :	Prurit, rash, rash érythémateux, eczéma, acné, érythème
Peu fréquent :	Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, exfoliation cutanée, trouble de la pigmentation, dermatite atopique, décoloration cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie
Fréquent :	Douleur musculo-squelettique, douleur des extrémités, douleur dorsale
Peu fréquent :	Contracture musculaire, contraction musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Femme : dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Erythème au point d'injection, fatigue, fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal, asthénie, douleur, malaise, irritabilité
Fréquent :	Réaction au point d'injection, prurit au point d'injection, rash au point d'injection, sécheresse au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de froid
Peu fréquent :	Douleur dans la poitrine, inconfort dans la poitrine, douleur du visage

Investigations	
Très fréquent :	Diminution du rythme de la croissance (réduction de la taille et/ou du poids par rapport à l'âge)
Fréquent :	Elévation de la TSH sanguine, augmentation de la thyroglobuline
Peu fréquent :	Anticorps anti-thyroïde positifs
Lésions et intoxications	
Peu fréquent :	Ecchymoses

[§]Effet de classe des produits contenant de l'interféron alfa – rapporté avec le traitement standard par interféron chez les patients adultes et les enfants; rapporté chez les adultes avec PegIntron.

Description d'effets indésirables sélectionnés chez l'enfant et l'adolescent

La plupart des modifications des paramètres biologiques survenues au cours de l'étude clinique PegIntron/ribavirine était d'intensité légère ou modérée. La diminution de l'hémoglobine, des globules blancs, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation de la bilirubine peuvent nécessiter une réduction de dose ou un arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2). Bien que des modifications des paramètres biologiques aient été observées chez certains patients traités par PegIntron en association avec la ribavirine pendant l'essai clinique, les valeurs sont revenues à leur niveau de base quelques semaines après la fin du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il a été rapporté des doses pouvant aller jusqu'à 10,5 fois la dose prévue. La dose journalière maximale rapportée est 1 200 µg pendant une journée. En général, en cas de surdosage impliquant PegIntron, les effets indésirables observés correspondent au profil de sécurité d'emploi connu pour PegIntron ; cependant, la sévérité des effets peut être augmentée. L'utilité des méthodes standard afin d'augmenter l'élimination du médicament, par ex., la dialyse, n'a pas été montrée. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour PegIntron ; par conséquent, un traitement symptomatique et un suivi étroit du patient sont recommandés en cas de surdosage. Le cas échéant, il est recommandé aux médecins de consulter un centre antipoison.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, Interférons, code ATC : L03AB10.

L'interféron alfa-2b recombinant est conjugué de façon covalente avec le monométhoxy polyéthylène glycol avec un degré moyen de substitution de 1 mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est de l'ordre de 31 300 daltons dont la partie protéique représente environ 10 300 daltons.

Mécanisme d'action

Les études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'activité biologique de PegIntron provient de sa moitié interféron alfa-2b.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes, comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, comprenant l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par le virus, la suppression de la prolifération cellulaire et d'activités immunomodulatrices telles que l'amélioration de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. L'une ou l'ensemble de ces activités pourrait contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Effets pharmacodynamiques

La pharmacodynamie de PegIntron a été évaluée lors d'un essai en dose unique croissante chez des volontaires sains par examen des changements de température orale, des concentrations en protéines effectrices telles que la néoptérine sérique et la 2'5'-oligoadénylate synthétase (2'5' OAS), et des numérations des globules blancs et neutrophiles. Les sujets traités par PegIntron ont eu des élévations doses-dépendantes faibles de la température corporelle. Après des doses uniques de PegIntron entre 0,25 et 2,0 microgrammes/kg/semaine, la concentration en néoptérine sérique a été augmentée de façon dose-dépendante. La diminution des neutrophiles et des globules blancs à la fin de la semaine 4 était reliée à la dose de PegIntron.

Efficacité et sécurité clinique – Adultes

Trithérapie avec PegIntron, la ribavirine et le bocéprévir

Se reporter au RCP du bocéprévir.

Monothérapie avec PegIntron et bithérapie avec PegIntron et la ribavirine

Patients naïfs

Deux essais pivots ont été réalisés, un avec PegIntron en monothérapie (C/I97-010) ; l'autre avec PegIntron en association avec la ribavirine (C/I98-580). Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymérase chain reaction » (PCR) (> 30 UI/ml) et une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

Dans l'essai avec PegIntron en monothérapie, un total de 916 patients naïfs atteints d'hépatite C chronique a été traité par PegIntron (0,5, 1,0 ou 1,5 microgrammes/kg/semaine) pendant un an avec une période de suivi de six mois. En plus, 303 patients ont reçu de l'interféron alfa-2b (3 millions d'Unités Internationales [MUI] trois fois par semaine) en tant que médicament de référence. Cette étude a montré que le PegIntron était supérieur à l'interféron alfa-2b (**Tableau 8**).

Dans l'essai avec PegIntron en association, 1 530 patients naïfs ont été traités pendant un an avec l'une des posologies suivantes :

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

Dans cet essai, l'association PegIntron (1,5 microgrammes/kg/semaine) et ribavirine était significativement plus efficace que l'association interféron alfa-2b et ribavirine (**Tableau 8**), en particulier chez les patients infectés par un Génotype 1 (**Tableau 9**). La réponse prolongée était évaluée par un taux de réponse six mois après l'arrêt du traitement.

Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs pronostiques qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Cependant, il a été montré que les taux de réponse dans cet essai étaient également dépendants de la dose de ribavirine administrée en association avec PegIntron ou

l'interféron alfa-2b. Chez les patients qui recevaient > 10,6 mg/kg de ribavirine (dose de 800 mg pour un patient type de 75 kg), indépendamment du génotype ou de la charge virale, les taux de réponse étaient significativement supérieurs par rapport à ceux des patients qui recevaient ≤ 10,6 mg/kg de ribavirine (**Tableau 9**), alors que les taux de réponse des patients qui recevaient > 13,2 mg/kg de ribavirine étaient encore supérieurs.

Tableau 8 Réponse virologique prolongée (% de patients avec ARN du VHC indétectable)

Posologie Nombre de patients	PegIntron monothérapie				PegIntron + ribavirine		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
	304	297	315	303	511	514	505
Réponse à la fin du traitement	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Réponse prolongée	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammes/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgramme/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgramme/kg

I Interféron alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammes/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 à 0,5 microgrammes/kg) + ribavirine (1 000/1 200 mg)

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

* p < 0,001 P 1,5 vs I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs I/R

Tableau 9 Taux de réponse prolongée avec PegIntron + ribavirine (en fonction de la dose de ribavirine, du génotype et de la charge virale)

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

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammes/kg) + ribavirine (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 à 0,5 microgrammes/kg) + ribavirine (1 000/1 200 mg)

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

Dans l'essai PegIntron en monothérapie, la Qualité de Vie était généralement moins affectée par 0,5 microgramme/kg de PegIntron que par 1,0 microgramme/kg de PegIntron une fois par semaine ou par 3 MUI d'interféron alfa-2b trois fois par semaine.

Dans un essai séparé, 224 patients de génotype 2 ou 3 ont reçu en sous-cutané, une fois par semaine pendant 6 mois, 1,5 microgrammes/kg de PegIntron, en association avec ribavirine, 800 – 1 400 mg *per os* (posologie adaptée au poids corporel, seulement 3 patients avec un poids > 105 kg ont reçu une dose de 1 400 mg) (**Tableau 10**). Vingt-quatre % des patients présentaient une fibrose septale ou une cirrhose (score de Knodell 3/4).

Tableau 10 Réponse virologique en fin de traitement, Réponse Virologique Prolongée et rechute en fonction du génotype du VHC et de la charge virale*

	PegIntron 1,5 µg/kg une fois par semaine en association avec ribavirine 800 – 1 400 mg/jour		
	Réponse en fin de traitement	Réponse Virologique Prolongée	Rechute
Tous les sujets	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC de génotype 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC de génotype 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

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

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

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

Un large essai randomisé a comparé la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un traitement de 48 semaines par PegIntron/ribavirine selon deux schémas thérapeutiques [PegIntron 1,5 µg/kg et 1 µg/kg en sous-cutané une fois par semaine en association dans les deux cas à la ribavirine 800 à 1 400 mg par jour par voie orale (en deux prises séparées)] et par peginterféron alfa-2a 180 µg en sous-cutané une fois par semaine en association à la ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour par voie orale (en deux prises séparées) chez 3 070 adultes naïfs de tout traitement présentant une hépatite C chronique de génotype 1. La réponse au traitement était évaluée par la Réponse Virologique Prolongée (RVP), définie comme un ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (voir **Tableau 11**).

Tableau 11 Réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, réponse à la fin du traitement, taux de rechute* et Réponse Virologique Prolongée (RVP)

Groupe de traitement	% (nombre) de patients		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirine	PegIntron 1 µg/kg + ribavirine	peginterféron alfa-2a 180 µg + ribavirine
ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Réponse à la fin du traitement	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Rechute	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVP	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
RVP chez les patients ayant un ARN-VHC indétectable à la 12 ^{ème} semaine de traitement	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

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

Tableau 12 Valeur prédictive de la réponse virologique en cours de traitement combiné par PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirine 800-1 400 mg

	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine de traitement	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive négative	Réponse à la semaine de traitement	Réponse prolongée	Valeur prédictive positive
Génotype 1*						
<i>A la 4^{ème} semaine *** (n = 950)</i>						
ARN-VHC négatif	834	539	60 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>A la 12^{ème} semaine*** (n = 915)</i>						
ARN-VHC négatif	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Génotype 2, 3**						
<i>A la 12^{ème} semaine (n = 215)</i>						
ARN-VHC négatif ou diminution de la charge virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

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

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

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

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

La valeur prédictive négative d'une réponse prolongée chez les patients traités par PegIntron en monothérapie était de 98 %.

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le **Tableau 13** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit PegIntron (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit de l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit PegIntron (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit de l'interféron alfa-2b (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 13 Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par PegIntron en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg/jour)	Interféron alfa-2b (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg/jour)	Valeur p ^a	PegIntron (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d	Interféron alfa-2b (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous les sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,003	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi 2.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine de PegIntron et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine de PegIntron.

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

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

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

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

Retraitement par PegIntron/ribavirine des patients en situation d'échec à un précédent traitement

Dans une étude non-comparative, 2 293 patients avec une fibrose modérée à sévère en échec à un précédent traitement par un interféron alpha en association avec la ribavirine ont été retraités par PegIntron, 1,5 microgrammes/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine, en association avec la ribavirine adaptée au poids. Un échec à un précédent traitement a été défini comme une rechute ou une non-réponse (ARN-VHC positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement).

Les patients ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement ont poursuivi leur traitement pendant 48 semaines et ont été suivis pendant 24 semaines après la fin de leur traitement. La réponse à la 12^{ème} semaine a été définie comme un niveau indétectable d'ARN-VHC après 12 semaines de

traitement. La réponse virologique prolongée (RVP) est définie comme un niveau d'ARN-VHC indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement (**Tableau 14**).

Tableau 14 Taux de réponse lors d'un retraitement après échec à un précédent traitement

Patients avec un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12 ^{ème} semaine de traitement et RVP après retraitement					
	interféron alpha/ribavirine		peginterféron alpha/ribavirine		Population totale*
	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	Réponse à la 12 ^{ème} semaine % (n/N)	RVP % (n/N) IC 99 %	RVP % (n/N) IC 99 %
Tous les sujets	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0 ; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6 ; 58,2	21,7 (497/2 295) 19,5 ; 23,3
Réponse précédente					
Rechute	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 2,8 ; 42,6
Génotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Génotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	41,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2 ; 15,9
Génotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	33,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7 ; 12,1
Génotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Génotype					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (112/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	73,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,2 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
Score de fibrose METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	60,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	52,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (19/57)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Charge virale initiale					
Forte charge virale (> 600 000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1 ; 19,1
Faible charge virale (≤ 600 000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR : Non-réponse défini par un taux d'ARN-VHC sérique/plasmatique positif à la fin d'au moins 12 semaines de traitement. L'ARN-VHC plasmatique est mesuré par un laboratoire central utilisant une méthode quantitative non commercialisée par « polymerase chain reaction »

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

Globalement, approximativement 36 % (821/2 286) des patients avaient des taux plasmatiques d'ARN-VHC indétectables à la 12^{ème} semaine de traitement, taux mesurés en utilisant une méthode non commercialisée (limite de détection : 125 UI/ml). Dans ce sous-groupe, une réponse virologique prolongée a été obtenue chez 56 % des patients (463/823). Chez les patients en situation d'échec à un précédent traitement par un interféron non-pégylé ou par un interféron pégylé et ayant un ARN-VHC négatif à la 12^{ème} semaine de traitement, les taux de réponse prolongée étaient de 59 % et 50 %, respectivement. Parmi les 480 patients ayant une diminution > 2 log de la charge virale mais un niveau détectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine, au total 188 patients ont continué leur traitement. Chez ces patients la RVP était de 12 %.

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

Données d'efficacité à long terme - Adultes

Une large étude clinique de suivi à long terme a enrôlé 567 patients ayant préalablement été traités par PegIntron (avec ou sans ribavirine) lors d'une étude clinique. L'objectif de cette étude était l'évaluation du maintien de la réponse virologique prolongée (RVP) et l'estimation de l'impact d'une virémie négative continue sur les résultats cliniques. Un suivi à long terme de 5 ans minimum après la fin du traitement était disponible chez 327 patients et seulement 3 des 366 répondeurs prolongés ont rechuté pendant l'étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée maintenue à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 99 % (IC 95 % : 98-100 %). La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite C chronique avec PegIntron (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite C chronique. Cependant, cela n'exclut pas l'évaluation de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Efficacité et sécurité clinique – population pédiatrique

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

Tableau 15 Taux de réponse virologique prolongée (n^{a,b} (%)) chez les enfants et adolescents non préalablement traités en fonction du génotype et de la durée de traitement – Tous les sujets n = 107

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

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

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

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

Données d'efficacité à long terme – Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

PegIntron est un dérivé (pégylé) d'interféron alfa-2b conjugué avec un polyéthylène glycol modifié bien caractérisé et est principalement composé d'éléments monopégylés. La demi-vie plasmatique de PegIntron est prolongée par comparaison à l'interféron alfa-2b non-pégylé. PegIntron est susceptible de se dépegyler en interféron alfa-2b libre. L'activité biologique des isomères pégylés est similaire qualitativement, mais plus faible que l'interféron alfa-2b libre.

Après administration sous-cutanée, les concentrations sériques maximales apparaissent entre 15-44 heures après la dose, et sont maintenues jusqu'à 48-72 heures après la dose.

Les valeurs de C_{max} et d'ASC de PegIntron augmentent de façon dose-dépendante. Le volume de distribution moyen apparent est de 0,99 l/kg.

Après une administration multiple, il y a une accumulation d'interférons immunoréactifs. Il n'y a, cependant, qu'une augmentation modeste de l'activité biologique mesurée par dosage biologique.

La demi-vie d'élimination moyenne de PegIntron est approximativement de 40 heures ($\sigma = 13,3$ heures), avec une clairance apparente de 22,0 ml/h/kg. Les mécanismes impliqués dans la clairance des interférons chez l'homme n'ont pas encore été complètement élucidés. Cependant, l'élimination rénale pourrait expliquer une minorité (approximativement 30 %) de la clairance apparente de PegIntron.

Insuffisance rénale

La clairance rénale semble participer pour 30 % à la clairance totale de PegIntron. Dans un essai en dose unique (1,0 microgramme/kg) chez des patients avec une fonction rénale altérée, la C_{max} , l'ASC, et la demi-vie ont augmenté en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Suite à de multiples dosages de PegIntron (1,0 microgramme/kg administré par voie sous-cutanée chaque semaine pendant quatre semaines), la clairance de PegIntron est réduite en moyenne de 17 % chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/minute) et en moyenne de 44 % chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15-29 ml/minute) par comparaison aux sujets avec une fonction rénale normale. Sur la base de données en dose unique, la clairance était similaire chez les patients non dialysés avec une insuffisance rénale sévère et chez les patients sous hémodialyse. La dose de PegIntron en monothérapie doit être réduite chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/minute ne doivent pas être traités par PegIntron en association avec la ribavirine (bithérapie ou trithérapie) (voir rubrique 4.3).

En raison d'une variabilité inter-sujet sensible dans les paramètres pharmacocinétiques de l'interféron, il est recommandé que les patients avec une insuffisance rénale sévère soient étroitement surveillés pendant le traitement avec PegIntron (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de PegIntron n'a pas été évaluée chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique sévère.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La pharmacocinétique de PegIntron après une dose unique sous-cutanée de 1,0 microgramme/kg n'a pas été affectée par l'âge. Les données suggèrent qu'aucune modification de la dose de PegIntron n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques en doses multiples de PegIntron et ribavirine (gélules et solution buvable) chez les enfants et les adolescents présentant une hépatite C chronique ont été évaluées au cours d'une étude clinique. Chez les enfants et les adolescents recevant une dose de PegIntron ajustée

en fonction de la surface corporelle à 60 µg/m²/semaine, la transformation logarithmique de l'estimation de l'exposition entre les prises est de 58 % (90 % IC : 141 – 177 %) supérieure à celle observée chez l'adulte recevant 1,5 µg/kg/semaine.

Facteurs neutralisant l'interféron

Des dosages de facteurs neutralisant l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum de patients qui avaient reçu PegIntron dans un essai clinique. Les facteurs neutralisant l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique des facteurs neutralisant chez les patients qui ont reçu 0,5 microgramme/kg de PegIntron est de 1,1 %.

Passage dans le liquide séminal

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

5.3 Données de sécurité préclinique

PegIntron

Les effets indésirables non observés lors des essais cliniques n'ont pas été notés lors des études de toxicité chez le singe. Ces études étaient limitées à quatre semaines en raison de l'apparition d'anticorps anti-interféron chez la plupart des singes.

Des études de l'effet de PegIntron sur la reproduction n'ont pas été réalisées. L'interféron alfa-2b a des effets abortifs chez les primates. PegIntron est également susceptible d'avoir cet effet. Les effets sur la fertilité n'ont pas été déterminés. On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait des animaux expérimentaux ou dans le lait maternel (voir rubrique 4.6 pour les données humaines concernant la grossesse et l'allaitement). PegIntron n'a pas montré de potentiel génotoxique.

La relative non-toxicité du monométhoxy-polyéthylène glycol (mPEG), qui est libéré à partir de PegIntron lors du métabolisme *in vivo* a été démontrée lors des études précliniques de toxicité aiguë et subaiguë chez le rongeur et le singe, les études standard de développement embryo-fœtal et les tests de mutagénicité *in vitro*.

PegIntron plus ribavirine

Lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine, PegIntron n'engendre pas d'effets inconnus par rapport à ceux observés pour chaque substance active administrée seule. Le principal changement relié au traitement était une anémie réversible, faible à modérée, dont la sévérité était supérieure à celle induite par chacune des substances actives administrées seules.

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal jeune pour étudier les effets d'un traitement par PegIntron sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats des études précliniques de toxicité chez l'individu jeune ont montré une diminution dose-dépendante mineure de la croissance globale chez le rat nouveau-né recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3 du POS de Rebetol si PegIntron est administré en association avec la ribavirine).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Phosphate disodique anhydre
Phosphate monosodique dihydraté
Saccharose
Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant reconstitution

3 ans.

Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre et le solvant sont tous les deux contenus dans une cartouche bicompartimentée, en verre de type I, séparés par un piston en caoutchouc bromobutyle. La cartouche est fermée à une extrémité par un bouchon en polypropylène avec une membrane en caoutchouc bromobutyle et un piston en caoutchouc bromobutyle à l'autre extrémité.

PegIntron se présente sous forme de :

- 1 stylo prérempli (CLEARCLICK) contenant la poudre et le solvant pour solution injectable, 1 aiguille clipsable, 2 tampons nettoyants
- 4 stylos préremplis (CLEARCLICK) contenant la poudre et le solvant pour solution injectable, 4 aiguilles clipsables, 8 tampons nettoyants ;
- 12 stylos préremplis (CLEARCLICK) contenant la poudre et le solvant pour solution injectable, 12 aiguilles clipsables, 24 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le stylo prérempli PegIntron doit être sorti du réfrigérateur avant l'administration pour permettre au solvant de revenir à température ambiante (pas plus de 25°C).

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque stylo prérempli (CLEARCLICK) est reconstitué avec le solvant fourni dans la cartouche bicompartimentée (eau pour préparations injectables) pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque stylo prérempli contient un excès de solvant et

de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 50 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 80 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque stylo prérempli (CLEARCLICK) est reconstitué avec le solvant fourni dans la cartouche bicompartimentée (eau pour préparations injectables) pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque stylo prérempli contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 80 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque stylo prérempli (CLEARCLICK) est reconstitué avec le solvant fourni dans la cartouche bicompartimentée (eau pour préparations injectables) pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque stylo prérempli contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 100 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 120 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque stylo prérempli (CLEARCLICK) est reconstitué avec le solvant fourni dans la cartouche bicompartimentée (eau pour préparations injectables) pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque stylo prérempli contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 120 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron 150 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque stylo prérempli (CLEARCLICK) est reconstitué avec le solvant fourni dans la cartouche bicompartimentée (eau pour préparations injectables) pour l'administration d'un maximum de 0,5 ml de solution. Un petit volume est perdu lors de la préparation de PegIntron solution injectable lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque stylo prérempli contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose figurant sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable. La solution reconstituée a une concentration de 150 microgrammes/0,5 ml.

PegIntron est injecté par voie sous-cutanée après reconstitution de la poudre selon les recommandations, en fixant une aiguille et en sélectionnant la dose prescrite. Un mode d'emploi complet et illustré est joint en Annexe à la notice.

Comme pour tous les médicaments pour préparation parentérale, la solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration. La solution reconstituée doit être claire et incolore. En cas de coloration anormale ou de présence de particules, la solution reconstituée ne doit pas être utilisée. Après l'administration de la dose, le stylo prérempli PegIntron ainsi que toute solution non utilisée contenue dans celui-ci doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
EU/1/00/131/031
EU/1/00/131/032
EU/1/00/131/034

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
EU/1/00/131/035
EU/1/00/131/036
EU/1/00/131/038

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
EU/1/00/131/039
EU/1/00/131/040
EU/1/00/131/042

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
EU/1/00/131/043
EU/1/00/131/044
EU/1/00/131/046

PegIntron 50 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
EU/1/00/131/047
EU/1/00/131/048
EU/1/00/131/050

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

Date de première autorisation : 25 mai 2000
Date de dernier renouvellement : 25 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I, résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

En plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Étui 50 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 50 microgrammes de peginterféron alfa-2b et délivre 50 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Une ampoule de solvant contient 0,7 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant
1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants
6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant
12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants
50 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/001 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant)
EU/1/00/131/002 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant)
EU/1/00/131/003 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/004 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants)
EU/1/00/131/005 (6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/026 (12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 50 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PegIntron 50 microgrammes – flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 50 microgrammes poudre pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 80 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 80 microgrammes de peginterféron alfa-2b et délivre 80 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Une ampoule de solvant contient 0,7 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant
1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants
6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant
12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants
80 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/006 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant)
EU/1/00/131/007 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant)
EU/1/00/131/008 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/009 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants)
EU/1/00/131/010 (6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/027 (12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 80 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

PegIntron 80 microgrammes – flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 80 microgrammes poudre pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

80 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 100 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 100 microgrammes de peginterféron alfa-2b et délivre 100 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Une ampoule de solvant contient 0,7 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant
1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 3 aiguilles et 1 tampon nettoyant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants
6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant
12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants
100 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/011 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant)
EU/1/00/131/012 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant)
EU/1/00/131/013 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/014 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants)
EU/1/00/131/015 (6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/028 (12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 100 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PegIntron 100 microgrammes – flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 100 microgrammes poudre pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 120 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 120 microgrammes de peginterféron alfa-2b et délivre 120 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Une ampoule de solvant contient 0,7 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant
1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants
6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant
12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants
120 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/016 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant)
EU/1/00/131/017 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant)
EU/1/00/131/018 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/019 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants)
EU/1/00/131/020 (6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/029 (12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 120 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PegIntron 120 microgrammes – flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 120 microgrammes poudre pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

120 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 150 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 150 microgrammes de peginterféron alfa-2b et délivre 150 microgrammes/0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Une ampoule de solvant contient 0,7 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant
1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant
4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants
6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant
12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants
150 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/021 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant)
EU/1/00/131/022 (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant)
EU/1/00/131/023 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/024 (4 flacons de poudre, 4 ampoules de solvant, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants)
EU/1/00/131/025 (6 flacons de poudre, 6 ampoules de solvant)
EU/1/00/131/030 (12 flacons de poudre, 12 ampoules de solvant, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 150 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PegIntron 150 microgrammes – flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 150 microgrammes poudre pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

150 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

PegIntron – ampoule de solvant

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour PegIntron
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,7 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

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

Un stylo prérempli contient une quantité suffisante de peginterféron alfa-2b pour délivrer 50 microgrammes dans 0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
1 stylo (CLEARCLICK), 1 aiguille et 2 tampons nettoyants
4 stylos (CLEARCLICK), 4 aiguilles et 8 tampons nettoyants
12 stylos (CLEARCLICK), 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
50 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

Après injection de la dose, éliminer le stylo dans un récipient approprié.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/131/031 (1 stylo, 1 aiguille et 2 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/032 (4 stylos, 4 aiguilles et 8 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/034 (12 stylos, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyeurs)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 50 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette stylo - PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-rempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Stylo (CLEARCLICK)

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un stylo prérempli contient une quantité suffisante de peginterféron alfa-2b pour délivrer 80 microgrammes dans 0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
1 stylo (CLEARCLICK), 1 aiguille et 2 tampons nettoyants
4 stylos (CLEARCLICK), 4 aiguilles et 8 tampons nettoyants
12 stylos (CLEARCLICK), 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
80 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

Après injection de la dose, éliminer le stylo dans un récipient approprié.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/035 (1 stylo, 1 aiguille et 2 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/036 (4 stylos, 4 aiguilles et 8 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/038 (12 stylos, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyeurs)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 80 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

**Etiquette stylo - PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo
prérempli**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

80 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Stylo (CLEARCLICK)

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un stylo prérempli contient une quantité suffisante de peginterféron alfa-2b pour délivrer 100 microgrammes dans 0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
1 stylo (CLEARCLICK), 1 aiguille et 2 tampons nettoyants
4 stylos (CLEARCLICK), 4 aiguilles et 8 tampons nettoyants
12 stylos (CLEARCLICK), 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
100 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

Après injection de la dose, éliminer le stylo dans un récipient approprié.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/039 (1 stylo, 1 aiguille et 2 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/040 (4 stylos, 4 aiguilles et 8 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/042 (12 stylos, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyeurs)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 100 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette stylo - PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Stylo (CLEARCLICK)

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un stylo prérempli contient une quantité suffisante de peginterféron alfa-2b pour délivrer 120 microgrammes dans 0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
1 stylo (CLEARCLICK), 1 aiguille et 2 tampons nettoyants
4 stylos (CLEARCLICK), 4 aiguilles et 8 tampons nettoyants
12 stylos (CLEARCLICK), 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
120 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

Après injection de la dose, éliminer le stylo dans un récipient approprié.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/131/043 (1 stylo, 1 aiguille et 2 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/044 (4 stylos, 4 aiguilles et 8 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/046 (12 stylos, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyeurs)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 120 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette stylo - PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

120 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Stylo (CLEARCLICK)

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un stylo prérempli contient une quantité suffisante de peginterféron alfa-2b pour délivrer 150 microgrammes dans 0,5 ml de peginterféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique dihydrate, saccharose et polysorbate 80. Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
1 stylo (CLEARCLICK), 1 aiguille clipsable et 2 tampons nettoyants
4 stylos (CLEARCLICK), 4 aiguilles clipsables et 8 tampons nettoyants
12 stylos (CLEARCLICK), 12 aiguilles clipsables et 24 tampons nettoyants
150 microgrammes/0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution, utilisez la solution reconstituée immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

Après injection de la dose, éliminer le stylo dans un récipient approprié.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/131/047 (1 stylo, 1 aiguille et 2 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/048 (4 stylos, 4 aiguilles et 8 tampons nettoyeurs)
EU/1/00/131/050 (12 stylos, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyeurs)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PegIntron 150 microgrammes

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette stylo - PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b
S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

150 microgrammes/0,5 ml

6. AUTRES

Stylo (CLEARCLICK)

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable
peginterféron alfa-2b

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que PegIntron et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de ce médicament est une protéine appelée peginterféron alfa-2b, qui appartient à la classe de médicaments appelés interférons. Les interférons sont fabriqués par le système immunitaire de votre organisme pour aider à lutter contre les infections et les maladies graves. Ce médicament est injecté dans votre corps pour collaborer avec votre système immunitaire. Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'hépatite C chronique, une infection virale du foie.

Adultes

L'association de ce médicament, de la ribavirine et du bocéprévir est recommandée pour traiter certains types d'hépatite C chronique (également appelée infection par le VHC) chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il peut être utilisé chez les adultes n'ayant jamais été traités pour une infection par le VHC ou ayant préalablement utilisé des médicaments appelés interférons et interférons pégylés.

L'association de ce médicament et de la ribavirine est recommandée chez les adultes âgés de 18 ans et plus qui n'ont pas déjà été traités par ces médicaments. Cela inclut les adultes présentant également une infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) cliniquement stable. L'association peut également être utilisée pour traiter les adultes en échec à un précédent traitement par interféron alpha ou par interféron alpha en association à la ribavirine ou par interféron alpha seul.

Si votre état de santé rend l'utilisation de la ribavirine dangereuse ou si vous avez déjà eu un problème en en prenant, votre médecin vous prescrira probablement ce médicament seul.

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

Enfants et adolescents

Ce médicament est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents qui n'ont pas déjà été traités pour une hépatite C chronique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PegIntron ?

N'utilisez jamais PegIntron

Vous devez **avertir votre médecin** avant de commencer le traitement si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- êtes **allergique** au peginterféron alfa-2b ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés dans la rubrique 6).
- êtes **allergique** à tout interféron.
- avez eu des **problèmes cardiaques** sévères.
- avez une **maladie du cœur** qui n'a pas été bien contrôlée au cours des 6 derniers mois.
- avez un mauvais état de santé qui vous affaiblit beaucoup.
- avez une hépatite auto-immune ou tout autre problème avec votre **système immunitaire**.
- prenez un médicament qui inhibe (affaiblit) votre système immunitaire.
- avez une **maladie du foie** avancée, non contrôlée (autre que l'hépatite C).
- avez une **maladie de la thyroïde** mal contrôlée par les médicaments.
- **souffrez d'épilepsie**, une maladie qui provoque des convulsions (attaques, ou « crises »).
- êtes traité par **telbivudine** (voir rubrique « Autres médicaments et PegIntron »).

Vous **ne devez pas utiliser** PegIntron si vous-même, ou l'enfant dont vous vous occupez êtes dans l'une des situations ci-dessus.

De plus, les enfants et les adolescents **ne doivent pas utiliser** ce médicament s'ils ont eu des **troubles nerveux ou mentaux graves**, comme une **dépression sévère** ou des **pensées suicidaires**.

Rappel : Veuillez lire également la rubrique « Ne prenez jamais » de la notice de la **ribavirine** et de celle du **bocéprévir** avant de les utiliser en association avec ce médicament.

Avertissements et précautions

Demandez immédiatement une assistance médicale en cas de réaction allergique sévère (comme des difficultés à respirer, une respiration sifflante ou une urticaire).

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- avez eu un **trouble nerveux ou mental** sévère, ou si vous avez **utilisé ou abusé de substances** (par ex., alcool ou drogues).
L'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères n'est pas autorisée (voir rubrique « N'utilisez jamais PegIntron » ci-dessus).
- êtes traité pour une **maladie mentale** ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une **dépression** (tels des sentiments de tristesse, de désespoir) ou des **idées suicidaires ou d'homicide** (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- avez déjà eu une **crise cardiaque** ou un **problème cardiaque**.
- avez une **maladie des reins**, votre médecin peut prescrire une dose plus faible que la dose habituelle et surveiller vos valeurs biologiques rénales régulièrement pendant le traitement. Si ce médicament est utilisé en association avec la ribavirine, votre médecin doit surveiller plus attentivement la diminution du nombre de vos globules rouges ou de ceux de l'enfant dont vous vous occupez.
- avez une **cirrhose** ou d'autres **problèmes au foie** (autre que l'hépatite C).
- développez des symptômes associés à un **rhume** ou à une autre infection respiratoire, tels que **fièvre, toux**, ou toute **difficulté à respirer**.
- êtes **diabétique**, ou avez une **tension artérielle élevée**, votre médecin peut vous demander ou demander à l'enfant dont vous vous occupez de faire un examen des yeux.
- avez eu une **maladie grave affectant la respiration ou le sang**.

- avez des troubles cutanés, un **psoriasis** ou une **sarcoïdose**, qui peuvent s'aggraver pendant que vous utilisez ce médicament.
- envisagez **une grossesse**, discutez-en avec votre médecin avant de commencer à utiliser ce médicament.
- avez été **transplanté**, soit d'un rein, soit du foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Assurez-vous d'en discuter avec votre médecin.
- êtes également traité pour votre infection **VIH** (voir rubrique « Autres médicaments et PegIntron »).
- présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Avertissements et précautions » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

Des troubles des dents et de la bouche ont été rapportés chez des patients recevant ce médicament en association avec la ribavirine. Vous pouvez développer une **maladie des gencives** qui peut entraîner un déchaussement des dents. Une **bouche sèche** ou des **vomissements** peuvent se manifester et peuvent tous deux endommager vos dents. Il est important de vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour, de vous rincer la bouche si vous vomissez et de faire des contrôles dentaires réguliers.

Pendant le traitement, certains patients peuvent présenter des **troubles des yeux**, ou, dans de rares cas, une perte de la vision. Votre médecin doit pratiquer un examen ophtalmologique avant de commencer votre traitement. En cas de modification de votre vision, vous devez avertir votre médecin et avoir rapidement un examen ophtalmologique complet. Si votre état de santé risque d'entraîner des troubles des yeux dans le futur (par ex. diabète ou tension artérielle élevée), vous devez avoir des examens ophtalmologiques régulièrement pendant le traitement. Si votre trouble oculaire devient plus sévère ou si vous développez de nouveaux troubles oculaires, votre traitement sera arrêté.

Pendant votre traitement par PegIntron votre médecin peut vous conseiller de boire abondamment afin de prévenir une tension artérielle basse.

Votre médecin analysera votre sang avant que vous ne commenciez le traitement et au cours du traitement pour s'assurer que le traitement que vous prenez est sûr et efficace.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé pour traiter les patients de moins de 3 ans.

Autres médicaments et PegIntron

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- prenez ou avez pris récemment un autre médicament ou des vitamines/compléments alimentaires, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.
- êtes infecté à la fois par le **Virus de l'Immunodéficience Humaine** (séropositif pour le VIH) et le **Virus de l'Hépatite C** (VHC) et êtes traité par un (des) médicament(s) anti-VIH – [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (**INTI**), et/ou traitement anti-rétroviral hautement actif (**HAART**)]. Votre médecin vous surveillera à la recherche de signes et symptômes liés à ces états de santé.
 - La prise de ce médicament en association avec la ribavirine et un (des) médicament(s) anti-VIH peut augmenter le risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et d'anomalies sanguines : diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes. Les patients présentant une pathologie hépatique avancée recevant un traitement HAART peuvent avoir un risque augmenté de dégradation de la fonction hépatique, par conséquent, ajouter un traitement par ce médicament seul ou en association avec la ribavirine peut augmenter ce risque.
 - Concernant **la zidovudine** ou **la stavudine**, il est possible que la ribavirine puisse entraîner un changement du mode d'action de ces médicaments. Par conséquent, votre sang sera analysé régulièrement pour être sûr que votre infection par le VIH ne s'aggrave

pas. Si elle s'aggrave, votre médecin décidera si votre traitement par ribavirine doit ou non être modifié. De plus, les patients traités par l'association de ce médicament et ribavirine et par la **zidovudine** peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine avec le traitement combiné par ce médicament et ribavirine n'est pas recommandée.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Autres médicaments » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

- prenez de la **telbivudine**. Si vous prenez de la **telbivudine** avec ce médicament ou tout type d'interféron injectable, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, vous ne devez pas prendre ce médicament en même temps que la telbivudine.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. L'effet de ce médicament sur la grossesse n'est pas connu. Les jeunes filles ou les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ce médicament.

La ribavirine peut entraîner de graves malformations chez un enfant à naître. Par conséquent, vous et votre partenaire devez prendre des **précautions particulières** lors des rapports sexuels si la survenue d'une grossesse est possible :

- si vous êtes une **jeune fille** ou une **femme** en âge d'avoir des enfants traitée par ribavirine : Vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le traitement, tous les mois pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous devez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine : Vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avec une femme enceinte à moins d'**utiliser un préservatif**. Si votre partenaire féminine n'est pas enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par la ribavirine et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous devez en discuter avec votre médecin.

Allaitement

On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel. Par conséquent, vous ne devez pas **allaiter** votre nourrisson si vous êtes traitée par ce médicament. Demandez conseil à votre médecin.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Grossesse et allaitement » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outil ou machine si vous vous sentez fatigué, endormi ou confus pendant la prise de ce médicament.

PegIntron contient du saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Si vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1mmol (23 mg) de sodium par 0,7 ml, c'est-à-dire que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser PegIntron ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Informations générales concernant la prise de ce médicament

Votre médecin a déterminé la bonne posologie de ce médicament en fonction de votre poids ou de celui de l'enfant dont vous vous occupez. Si nécessaire, la posologie peut être changée au cours du traitement.

Ce médicament est destiné à une utilisation par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté avec une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous injectez ce médicament vous-même, on vous expliquera comment préparer et réaliser l'injection. **Des instructions détaillées sur l'administration sous-cutanée sont fournies à la fin de cette notice (voir rubrique « Comment vous auto-injecter PegIntron »).**

L'eau pour préparations injectables et la poudre de PegIntron sont fournies dans des ampoules séparées. Préparez la dose en ajoutant l'eau pour préparations injectables à la poudre de PegIntron juste avant votre injection et utilisez-la immédiatement. Regardez attentivement la solution que vous avez préparée avant de l'utiliser. La solution doit être limpide et incolore. N'utilisez pas la solution si elle est anormalement colorée (si sa couleur a changé par rapport à sa couleur d'origine) ou s'il y a des petites particules dans la solution. Jetez toute la solution restant dans le flacon après que vous vous êtes fait l'injection. Pour les instructions concernant l'élimination, voir la rubrique 5 « Comment conserver PegIntron ».

Injectez ce médicament une fois par semaine, le même jour. Pratiquer l'injection du produit au même moment de la journée chaque semaine vous aidera à ne pas oublier de le prendre.

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a dit. Ne dépassez pas la posologie recommandée, et prenez votre médicament pendant toute la durée de la prescription.

Si votre médecin vous prescrit ce médicament avec la ribavirine ou avec la ribavirine et bocéprévir, veuillez lire les notices de la ribavirine et du bocéprévir avant de commencer le traitement combiné.

Utilisation chez les adultes – PegIntron en traitement combiné

Ce médicament, lorsqu'il est administré avec des gélules de ribavirine, est habituellement donné à la posologie de 1,5 microgrammes par kilogramme de poids corporel une fois par semaine. Si vous avez une maladie des reins, votre posologie peut être inférieure, selon votre fonction rénale.

Utilisation chez les adultes - PegIntron seul

Ce médicament, administré seul, est habituellement donné à la posologie de 0,5 ou 1,0 microgramme par kilogramme de poids corporel une fois par semaine, pendant 6 mois à 1 an. Si vous avez une maladie des reins, votre posologie peut être inférieure, selon votre fonction rénale. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Utilisation chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents

PegIntron sera administré en association avec la ribavirine. La dose de PegIntron est déterminée par un calcul prenant en compte à la fois la taille et le poids. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, ou qui convient à l'enfant dont vous vous occupez. La durée de traitement peut aller jusqu'à 1 an selon l'avis du médecin, pour vous ou l'enfant dont vous vous occupez.

Tous les patients

Si vous injectez ce médicament vous-même, assurez-vous que la posologie prescrite est clairement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez.

Si vous avez utilisé plus de PegIntron que vous n'auriez dû

Prévenez votre médecin ou professionnel de santé ou le médecin ou professionnel de santé de l'enfant dont vous vous occupez dès que possible.

Si vous oubliez de prendre PegIntron

Prenez/administrez la dose de ce médicament dès que vous vous en apercevez, mais seulement si c'est dans les 1 à 2 jours suivant l'oubli de la dose. Si votre prochaine injection est très proche, ne doublez pas la dose pour rattraper la dose oubliée mais continuez votre traitement comme d'habitude.

En cas de doute, consultez votre médecin ou pharmacien ou le médecin ou pharmacien de l'enfant dont vous vous occupez.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que ces effets indésirables ne soient pas tous susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une surveillance médicale s'ils apparaissent. Quand ce médicament est utilisé seul, certains de ces effets ont moins de chance de se produire et certains ne se sont jamais produits.

Troubles psychiatriques et affections du système nerveux central :

Certaines personnes dépriment en prenant ce médicament seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Certains patients se sont effectivement suicidés. Consultez en urgence si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou des changements de comportement. Demandez à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à rester vigilant vis-à-vis des signes de dépression ou de changements de votre comportement.

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

Croissance et développement (enfants et adolescents) :

Au cours d'un traitement d'une durée allant jusqu'à un an par ce médicament en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas autant grandi ou pris autant de poids que prévu. Un à 5 ans et demi après la fin du traitement, certains enfants n'avaient pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Consultez votre médecin immédiatement si l'un des effets indésirables graves suivants apparaît pendant le traitement :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- problèmes respiratoires (y compris souffle court),
- sentiment de déprime,
- trouble du sommeil, de la pensée ou de la concentration ; étourdissements,
- douleur ou crampes de l'estomac sévères,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- douleur ou inflammation des muscles (parfois sévère).

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur dans la poitrine ; changements dans la façon dont bat votre cœur,
- confusion,
- difficulté à rester vigilant, sensation d'engourdissement ou de picotement,
- douleur dans le bas ou sur les côtés du dos ; difficulté ou impossibilité d'uriner,
- problèmes au niveau des yeux, de la vue ou de l'audition,
- rougeur sévère ou douloureuse de la peau ou des muqueuses,

- saignement sévère du nez, des gencives ou de toute autre partie de votre corps.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- envie de vous faire du mal,
- hallucination.

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- convulsion (« crise »),
- sang ou caillots dans les selles (ou selles noires, goudronneuses)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- envie de faire du mal à d'autres personnes.

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés **chez l'adulte** incluent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sentiment de déprime, irritabilité, difficultés à s'endormir ou à rester endormi, sensation d'anxiété ou de nervosité, difficulté à se concentrer, sautes d'humeur,
- mal de tête, étourdissement, sensation de fatigue, grands frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, infection virale, faiblesse,
- difficultés à respirer, pharyngite (mal de gorge), toux,
- douleur de l'estomac, vomissement, nausée, diarrhée, perte d'appétit, perte de poids, bouche sèche,
- perte de cheveux, démangeaisons, sécheresse de la peau, rash, irritation ou rougeur (et rarement, lésion cutanée) au point d'injection,
- diminutions du nombre de globules rouges (qui peuvent entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution de certains globules blancs (qui vous rend plus sensible à différentes infections),
- douleur dans les articulations et les muscles, douleur musculaire et osseuse.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes, ce qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés, excès d'acide urique (comme dans la goutte) dans le sang, taux de calcium sanguin bas,
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner sensation de fatigue, dépression, augmentation de votre sensibilité au froid et d'autres symptômes), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner nervosité, intolérance à la chaleur et transpiration excessive, perte de poids, palpitations, tremblements), ganglions gonflés (ganglions lymphatiques gonflés), soif,
- modification du comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), agitation, nervosité, sensation de somnolence, troubles du sommeil, rêves inhabituels, perte d'intérêt pour les activités, perte d'intérêt pour le sexe, problèmes d'érection, augmentation de l'appétit, confusion, mains qui tremblent, mauvaise coordination, vertige (sensation de tournis), engourdissement, sensation de douleur ou de picotement, sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, tension musculaire, douleur des membres, arthrite, migraine, transpiration augmentée, douleur ou infection de l'œil, vision trouble, yeux secs ou qui coulent, changements de l'audition/perte de l'audition, bourdonnement d'oreille,
- sinusite, infections respiratoires, nez bouché ou qui coule, difficulté à parler, saignement de nez, boutons de fièvre (herpès simplex), infections fongiques ou bactériennes, infection de l'oreille/douleur de l'oreille,
- indigestion (estomac dérangé), brûlures d'estomac, rougeurs ou plaies dans la bouche, sensation de brûlure sur la langue, gencives rouges ou qui saignent, constipation, gaz intestinaux (flatulences), ballonnements, hémorroïdes, langue douloureuse, changement du goût, problèmes de dents, perte excessive de l'eau corporelle, foie gonflé,
- psoriasis, sensibilité à la lumière du soleil, rash avec des lésions tachetées surélevées, rougeur de la peau ou troubles cutanés, visage bouffi, mains ou pieds gonflés, eczéma (peau avec une

- inflammation, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), acné, urticaire, texture anormale des cheveux, lésion des ongles, douleur au point d'injection,
- menstruations (règles) difficiles, irrégulières ou absentes, menstruations anormalement abondantes et prolongées, problèmes ovariens ou vaginaux, seins douloureux, trouble sexuel, irritation de la prostate, envie plus fréquente d'uriner,
- douleur dans la poitrine, douleur du côté droit au niveau des côtes, sensation de mal-être, tension artérielle élevée ou basse, sensation de malaise, bouffée de chaleur, palpitations (cœur qui bat à grands coups), battements rapides du cœur.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- suicide, tentative de suicide, pensées d'atteinte à votre propre vie, attaque de panique, délire, hallucinations,
- réaction d'hypersensibilité au médicament, crise cardiaque, inflammation du pancréas, douleur des os et diabète sucré,
- nodules cotonneux (dépôts blanchâtres sur la rétine).

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- acidocétose diabétique (urgence médicale due à la formation de corps cétoniques dans le sang à cause d'un diabète non contrôlé),
- crises (convulsions) et troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation),
- troubles des yeux dont changements de la vision, lésion de la rétine, obstruction de l'artère rétinienne, inflammation du nerf optique, gonflement de l'œil,
- insuffisance cardiaque congestive, rythme cardiaque anormal, péricardite (inflammation de l'enveloppe du cœur), inflammation et dégénérescence du tissu musculaire et des nerfs périphériques, problèmes rénaux,
- sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et un gonflement des ganglions).

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- anémie aplasique, attaque (événement cérébro-vasculaires), syndrome de Lyell/syndrome de Stevens Johnson/érythème polymorphe (différents types de rashes avec un degré de sévérité variable pouvant aller jusqu'au décès du patient, et pouvant être associés à des vésicules dans la bouche, le nez, les yeux et autres muqueuses avec décollement de la peau de la zone affectée).
- une perte de conscience est survenue très rarement avec les interférons alpha, principalement chez des patients âgés traités à fortes doses.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- érythroblastopénie (une maladie où le corps arrête ou diminue sa production de globules rouges). Cela cause une anémie sévère, dont les symptômes incluent une fatigue inhabituelle et une perte d'énergie.
- parosmiaciale (faiblesse et affaissement d'un côté du visage), réactions allergiques sévères telles que angio-œdème (une maladie allergique de la peau caractérisée par des plaques de vésicules circonscrites touchant la peau et ses couches sous-cutanées, les muqueuses, et parfois les organes internes), manie (enthousiasme excessif ou démesuré), épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), changement de couleur de la langue.
- pensées d'atteinte à la vie d'autrui.
- fibrose pulmonaire (lésions des poumons).
- hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou

- des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par PegIntron.
- réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B).

Si vous êtes un **patient adulte co-infecté VHC-VIH recevant un traitement HAART**, l'ajout de ce médicament et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène, de certains globules blancs qui luttent contre les infections et de cellules sanguines de la coagulation appelées plaquettes).

Les autres effets indésirables suivants (non listés ci-dessus) sont survenus avec ce médicament en association avec les gélules de ribavirine chez des patients (adultes) co-infectés VHC-VIH recevant un traitement HAART :

- candidose orale (muguet buccal),
- troubles du métabolisme des graisses,
- lymphocytes CD4 diminués,
- appétit diminué,
- douleur du dos,
- hépatite,
- douleur des membres,
- et anomalies diverses des valeurs biologiques sanguines.

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets suivants sont survenus **chez les enfants et adolescents** :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- perte d'appétit, étourdissements, mal de tête, vomissement, nausée, douleur d'estomac,
- perte de cheveux, sécheresse de la peau, douleur des articulations et des muscles, rougeur au point d'injection,
- sensation d'irritabilité, sensation de fatigue, sensation de mal-être, douleur, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, faiblesse, diminution du rythme de la croissance (taille et poids par rapport à l'âge),
- diminutions des globules rouges qui peuvent entraîner fatigue, souffle court, étourdissements.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection fongique, rhume, boutons de fièvre, pharyngite (mal de gorge), sinusite, infection de l'oreille, toux, douleur à la gorge, sensation de froid, douleur aux yeux,
- diminution des cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes ce qui peut entraîner des bleus et des saignements spontanés, ganglions gonflés (ganglions lymphatiques gonflés), anomalies des paramètres biologiques sanguins de la thyroïde, diminution de l'activité de la glande thyroïde ce qui peut entraîner sensation de fatigue, dépression, augmentation de votre sensibilité au froid et d'autres symptômes,
- envie ou tentative de vous faire du mal, comportement agressif, agitation, colère, sautes d'humeur, nervosité ou impatience, dépression, sensation d'anxiété, difficultés à s'endormir ou à rester endormi, instabilité émotionnelle, sommeil de mauvaise qualité, sensation de somnolence, trouble de l'attention, modifications du goût, diarrhée, estomac dérangé, douleur de la bouche, perte de connaissance, palpitations (cœur qui bat à grands coups), rythme cardiaque rapide, bouffées de chaleur, saignement de nez,
- plaies dans la bouche, lèvres gercées et fissures aux coins de la bouche, rash, rougeur de la peau, démangeaisons, eczéma (peau enflammée, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), acné,
- douleur du dos, des muscles et des os, douleur d'un membre, sécheresse, douleur, rash, irritation ou démangeaison au point d'injection.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- miction douloureuse ou difficile, miction fréquente, excès de protéines dans les urines, menstruations (règles) douloureuses,
- démangeaison de la région anale (oxyures ou ascarides), inflammation de la membrane de l'estomac et des intestins, inflammation des gencives, foie gonflé,
- comportement anormal, trouble émotionnel, peur, cauchemar, tremblement, diminution de la sensibilité au toucher, sensation d'engourdissement ou de picotement, douleur irradiant le long d'un ou plusieurs nerfs, somnolence,
- saignement de la membrane muqueuse qui borde la surface intérieure des paupières, démangeaison des yeux, douleur des yeux, vision trouble, intolérance à la lumière,
- pression artérielle basse, pâleur, inconfort nasal, nez qui coule, respiration sifflante, difficultés à respirer, douleur ou inconfort dans la poitrine,
- rougeur, gonflement, douleur de la peau, zona, hypersensibilité de la peau à la lumière du soleil, rash avec des lésions tachetées surélevées, décoloration cutanée, exfoliation de la peau, raccourcissement du tissu musculaire, contraction musculaire, douleur du visage, bruits

Déclaration des effets secondaires

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

Rappel aux patients adultes auxquels a été prescrite l'association de ce médicament avec bocéprévir et ribavirine : Veuillez lire la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » de ces notices.

5. Comment conserver PegIntron

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, après EXP.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Utilisez la solution reconstituée (solution que vous avez préparée en ajoutant l'eau pour préparations injectables à la poudre de PegIntron) immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale de la poudre qui doit être blanche.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser en cas de coloration anormale ou de présence de petites particules. Les flacons de PegIntron sont à usage unique seulement. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PegIntron

- La substance active est le peginterféron alfa-2b.

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 50 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.

Chaque flacon délivre 50 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 80 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.

Chaque flacon délivre 80 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 100 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.

Chaque flacon délivre 100 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 120 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.

Chaque flacon délivre 120 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 150 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.

Chaque flacon délivre 150 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

- Les autres composants sont :

Poudre : phosphate disodique anhydre ; phosphate monosodique dihydraté ; saccharose et polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que PegIntron et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une poudre et un solvant (liquide) pour solution injectable.

La poudre blanche est contenue dans un flacon en verre de 2 ml et le solvant limpide et incolore est présenté dans une ampoule en verre de 2 ml.

PegIntron est disponible sous différentes présentations :

- 1 flacon de poudre pour solution injectable et 1 ampoule de solvant pour injection ;
- 1 flacon de poudre pour solution injectable, 1 ampoule de solvant pour injection, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant ;
- 4 flacons de poudre pour solution injectable et 4 ampoules de solvant pour injection ;
- 4 flacons de poudre pour solution injectable, 4 ampoules de solvant pour injection, 4 seringues, 8 aiguilles et 4 tampons nettoyants ;
- 6 flacons de poudre pour solution injectable et 6 ampoules de solvant pour injection ;
- 12 flacons de poudre pour solution injectable, 12 ampoules de solvant pour injection, 12 seringues, 24 aiguilles et 12 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 61 14 200
msdeem@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Comment vous auto-injecter PegIntron ?

Votre Professionnel de Santé vous indiquera comment vous auto-injecter ce médicament. N'essayez pas de vous faire l'injection à moins d'être sûr d'avoir compris la façon de procéder et les exigences de l'auto-injection. Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter ce médicament. Veuillez lire attentivement les instructions et suivez-les étape par étape.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de PegIntron poudre pour solution injectable ;
- une ampoule de solvant, eau pour préparations injectables, pour préparer l'injection de PegIntron ;
- une seringue de 1 ml ;
- une aiguille longue (par exemple 0,8 x 40 mm [21 gauge ; 1,5 pouce]) utilisée pour ajouter l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre de PegIntron ;
- une aiguille courte (par exemple 0,3 x 13 mm [30 gauge ; 0,5 pouce]) pour l'injection sous-cutanée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Reconstitution de PegIntron poudre pour solution injectable

Avant reconstitution, ce médicament peut avoir l'aspect soit d'un amas blanc de la forme d'un comprimé entier ou fragmenté, soit d'une poudre blanche.

Lorsque la quantité totale de solvant est ajoutée à la quantité totale de poudre de PegIntron, la solution est à la bonne concentration pour mesurer votre dose (c'est-à-dire que la quantité indiquée sur l'étiquette est contenue dans 0,5 ml).

Un petit volume est perdu lors de la préparation de ce médicament en solution injectable et lorsque la dose est mesurée puis injectée. Par conséquent, chaque flacon contient un excès de solvant et de poudre de PegIntron pour assurer la délivrance de la dose indiquée sur l'étiquette dans 0,5 ml de PegIntron, solution injectable.

- Retirez la capsule protectrice du flacon de PegIntron.
- Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon nettoyant. Vous pouvez conserver le tampon pour nettoyer la surface de la peau où vous injecterez la dose.
- Retirez la seringue de son enveloppe et **ne touchez pas l'extrémité de la seringue.**
- Prenez l'aiguille longue et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.
- Retirez la protection de l'aiguille sans toucher l'aiguille et gardez la seringue avec l'aiguille dans votre main.
- Tapotez doucement le haut de l'ampoule de solvant pour vous assurer que tout le liquide se situe dans le fond de l'ampoule.
- Cassez le haut de l'ampoule de solvant.
- Insérez l'aiguille dans l'ampoule de solvant et prélevez la quantité totale de solvant.
- Insérez ensuite l'aiguille au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de PegIntron. Placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi de verre du flacon sans toucher la partie supérieure nettoyée du flacon avec vos mains.
- Injectez le solvant **LENTEMENT** en dirigeant le jet de liquide vers la paroi en verre du flacon. Ne dirigez pas le jet directement sur le solide blanc ou sur la poudre blanche, n'injectez pas le liquide rapidement car cela entraîne une formation plus importante de bulles. La solution peut présenter un aspect trouble ou des bulles pendant quelques minutes. Ceci est normal et ne doit pas vous inquiéter.
- Dissolvez la totalité du contenu en faisant tourner le flacon de PegIntron avec un faible mouvement rotatoire en laissant l'aiguille fixée à la seringue dans le flacon.
- **N'agitez pas** mais retournez doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre restée en haut du flacon se dissolve.
- Le contenu doit maintenant être complètement dissout.
- Remettez le flacon droit et laissez toutes les bulles présentes dans la solution remonter à la surface de la solution. Une fois que toutes les bulles sont remontées à la surface de la solution, vous devez

avoir une solution limpide avec un petit anneau de minuscules bulles en surface. Utilisez cette solution immédiatement. Si elle ne peut être utilisée immédiatement, la solution peut être conservée pendant un maximum de 24 heures au réfrigérateur.

Mesure de la dose de PegIntron issue de la poudre pour solution injectable reconstituée

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution reconstituée de PegIntron. Votre autre main sera libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever juste un peu plus que la dose prescrite par votre médecin dans la seringue.

Tenez la seringue avec l'aiguille dans le flacon pointée vers le haut. Retirez la seringue de l'aiguille longue en laissant l'aiguille dans le flacon et sans toucher l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille courte et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue, et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Repoussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Replacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plane.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante inférieure ou égale à 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre la paume de vos mains. Inspectez visuellement la solution reconstituée avant l'administration : ne pas utiliser si une coloration anormale (changement de la couleur d'origine de la solution) ou des particules sont présentes. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle. Il s'agit de la cuisse, de la face externe de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit) et de l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle d'environ 45°. Une fois l'aiguille dans la peau, retirez la main utilisée pour pincer la peau et utilisez-la pour tenir le corps de la seringue. Tirez très doucement le piston avec une main. Si du sang rentre dans la seringue, l'aiguille a pénétré un vaisseau sanguin. N'injectez pas à cet endroit ; retirez l'aiguille et recommencez la procédure. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec un petit bandage ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon, le capotoule et le reste du matériel d'injection à usage unique doivent être jetés. Placez avec précaution la seringue et les aiguilles dans un récipient fermé.

Notice : Information de l'utilisateur

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
peginterféron alfa-2b

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que PegIntron et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de ce médicament est une protéine appelée peginterféron alfa-2b, qui appartient à la classe de médicaments appelés interférons. Les interférons sont fabriqués par le système immunitaire de votre organisme pour aider à lutter contre les infections et les maladies graves. Ce médicament est injecté dans votre corps pour collaborer avec votre système immunitaire. Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'hépatite C chronique, une infection virale du foie.

Adultes

L'association de ce médicament, de la ribavirine et du bocéprévir est recommandée pour traiter certains types d'hépatite C chronique (également appelée infection par le VHC) chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il peut être utilisé chez les adultes n'ayant jamais été traités pour une infection par le VHC ou ayant préalablement utilisé des médicaments appelés interférons et interférons pégylés.

L'association de ce médicament et de la ribavirine est recommandée chez les adultes âgés de 18 ans et plus qui n'ont pas déjà été traités par ces médicaments. Cela inclut les adultes présentant également une infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) cliniquement stable. L'association peut également être utilisée pour traiter les adultes en échec à un précédent traitement par interféron alpha ou par interféron alpha en association à la ribavirine ou par interféron alpha seul.

Si votre état de santé rend l'utilisation de la ribavirine dangereuse ou si vous avez déjà eu un problème en en prenant, votre médecin vous prescrira probablement ce médicament seul.

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

Enfants et adolescents

Ce médicament est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents qui n'ont pas déjà été traités pour une hépatite C chronique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PegIntron ?

N'utilisez jamais PegIntron

Vous devez **avertir votre médecin** avant de commencer le traitement si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- êtes **allergique** au peginterféron alfa-2b ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés dans la rubrique 6).
- êtes **allergique** à tout interféron.
- avez eu des **problèmes cardiaques** sévères.
- avez une **maladie du cœur** qui n'a pas été bien contrôlée au cours des 6 derniers mois.
- avez un mauvais état de santé qui vous affaiblit beaucoup.
- avez une hépatite auto-immune ou tout autre problème avec votre **système immunitaire**.
- prenez un médicament qui inhibe (affaiblit) votre système immunitaire.
- avez une **maladie du foie** avancée, non contrôlée (autre que l'hépatite C).
- avez une **maladie de la thyroïde** mal contrôlée par les médicaments.
- **souffrez d'épilepsie**, une maladie qui provoque des convulsions (attaques, ou « crises »).
- êtes traité par **telbivudine** (voir rubrique « Autres médicaments et PegIntron »).

Vous **ne devez pas utiliser** PegIntron si vous-même, ou l'enfant dont vous vous occupez êtes dans l'une des situations ci-dessus.

De plus, les enfants et les adolescents **ne doivent pas utiliser** ce médicament s'ils ont eu des **troubles nerveux ou mentaux graves**, comme une **dépression sévère** ou des **pensées suicidaires**.

Rappel : Veuillez lire également la rubrique « Ne prenez jamais » de la notice de la **ribavirine** et de celle du **bocéprévir** avant de les utiliser en association avec ce médicament.

Avertissements et précautions

Demandez immédiatement une assistance médicale en cas de réaction allergique sévère (comme des difficultés à respirer, une respiration sifflante ou une urticaire).

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- avez eu un **trouble nerveux ou mental** sévère, ou si vous avez **utilisé ou abusé de substances** (par ex., alcool ou drogues).
L'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères n'est pas autorisée (voir rubrique « N'utilisez jamais PegIntron » ci-dessus).
- êtes traité pour une **maladie mentale** ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une **dépression** (tels des sentiments de tristesse, de désespoir) ou des **idées suicidaires ou d'homicide** (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- avez déjà eu une **crise cardiaque** ou un **problème cardiaque**.
- avez une **maladie des reins**, votre médecin peut prescrire une dose plus faible que la dose habituelle et surveiller vos valeurs biologiques rénales régulièrement pendant le traitement. Si ce médicament est utilisé en association avec la ribavirine, votre médecin doit surveiller plus attentivement la diminution du nombre de vos globules rouges ou de ceux de l'enfant dont vous vous occupez.
- avez une **cirrhose** ou d'autres **problèmes au foie** (autre que l'hépatite C).
- développez des symptômes associés à un **rhume** ou à une autre infection respiratoire, tels que **fièvre, toux**, ou toute **difficulté à respirer**.
- êtes **diabétique**, ou avez une **tension artérielle élevée**, votre médecin peut vous demander ou demander à l'enfant dont vous vous occupez de faire un examen des yeux.
- avez eu une **maladie grave affectant la respiration ou le sang**.

- avez des troubles cutanés, un **psoriasis** ou une **sarcoïdose**, qui peuvent s'aggraver pendant que vous utilisez ce médicament.
- envisagez **une grossesse**, discutez-en avec votre médecin avant de commencer à utiliser ce médicament.
- avez été **transplanté**, soit d'un rein, soit du foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Assurez-vous d'en discuter avec votre médecin.
- êtes également traité pour votre infection **VIH** (voir rubrique « Autres médicaments et PegIntron »).
- présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Avertissements et précautions » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

Des troubles des dents et de la bouche ont été rapportés chez des patients recevant ce médicament en association avec la ribavirine. Vous pouvez développer une **maladie des gencives** qui peut entraîner un déchaussement des dents. Une **bouche sèche** ou des **vomissements** peuvent se manifester et peuvent tous deux endommager vos dents. Il est important de vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour, de vous rincer la bouche si vous vomissez et de faire des contrôles dentaires réguliers.

Pendant le traitement, certains patients peuvent présenter des **troubles des yeux**, ou, dans de rares cas, une perte de la vision. Votre médecin doit pratiquer un examen ophtalmologique avant de commencer votre traitement. En cas de modification de votre vision, vous devez avertir votre médecin et avoir rapidement un examen ophtalmologique complet. Si votre état de santé risque d'entraîner des troubles des yeux dans le futur (par ex. diabète ou tension artérielle élevée), vous devez avoir des examens ophtalmologiques régulièrement pendant le traitement. Si votre trouble oculaire devient plus sévère ou si vous développez de nouveaux troubles oculaires, votre traitement sera arrêté.

Pendant votre traitement par PegIntron votre médecin peut vous conseiller de boire abondamment afin de prévenir une tension artérielle basse.

Votre médecin analysera votre sang avant que vous ne commenciez le traitement et au cours du traitement pour s'assurer que le traitement que vous prenez est sûr et efficace.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé pour traiter les patients de moins de 3 ans.

Autres médicaments et PegIntron

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou l'enfant dont vous vous occupez :

- prenez ou avez pris récemment un autre médicament ou des vitamines/compléments alimentaires, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.
- êtes infecté à la fois par le **Virus de l'Immunodéficience Humaine** (séropositif pour le VIH) et le **Virus de l'Hépatite C** (VHC) et êtes traité par un (des) médicament(s) anti-VIH – [inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (**INTI**), et/ou traitement anti-rétroviral hautement actif (**HAART**)]. Votre médecin vous surveillera à la recherche de signes et symptômes liés à ces états de santé.
 - La prise de ce médicament en association avec la ribavirine et un (des) médicament(s) anti-VIH peut augmenter le risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et d'anomalies sanguines : diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes. Les patients présentant une pathologie hépatique avancée recevant un traitement HAART peuvent avoir un risque augmenté de dégradation de la fonction hépatique, par conséquent, ajouter un traitement par ce médicament seul ou en association avec la ribavirine peut augmenter ce risque.
 - Concernant la zidovudine ou la stavudine, il est possible que la ribavirine puisse entraîner un changement du mode d'action de ces médicaments. Par conséquent, votre sang sera analysé régulièrement pour être sûr que votre infection par le VIH ne s'aggrave pas. Si

elle s'aggrave, votre médecin décidera si votre traitement par ribavirine doit ou non être modifié. De plus, les patients traités par l'association de ce médicament et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges). Par conséquent, l'utilisation de zidovudine avec le traitement combiné par ce médicament et ribavirine n'est pas recommandée.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Autres médicaments » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

- prenez de la **telbivudine**. Si vous prenez de la **telbivudine** avec ce médicament ou tout type d'interféron injectable, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, vous ne devez pas prendre ce médicament en même temps que la telbivudine.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. L'effet de ce médicament sur la grossesse n'est pas connu. Les jeunes filles ou les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ce médicament.

La ribavirine peut entraîner de graves malformations chez un enfant à naître. Par conséquent, vous et votre partenaire devez prendre des **précautions particulières** lors des rapports sexuels si la survenue d'une grossesse est possible :

- si vous êtes une **jeune fille** ou une **femme** en âge d'avoir des enfants traitée par ribavirine : Vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le traitement, tous les mois pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous devez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine : Vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avec une femme enceinte à moins d'**utiliser un préservatif**. Si votre partenaire féminine n'est pas enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par la ribavirine et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous devez en discuter avec votre médecin.

Allaitement

On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel. Par conséquent, vous ne devez pas **allaiter** votre nourrisson si vous êtes traitée par ce médicament. Demandez conseil à votre médecin.

Rappel : Veuillez lire la rubrique « Grossesse et allaitement » de la notice de la **ribavirine** avant de l'utiliser en association avec ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outil ou machine si vous vous sentez fatigué, endormi ou confus pendant la prise de ce médicament.

PegIntron contient du saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Si vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1mmol (23 mg) de sodium par 0,7 ml, c'est-à-dire que le médicament est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser PegIntron ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Informations générales concernant la prise de ce médicament

Votre médecin a déterminé la bonne posologie de ce médicament en fonction de votre poids ou de celui de l'enfant dont vous vous occupez. Si nécessaire, la posologie peut être changée au cours du traitement.

Ce médicament est destiné à une utilisation par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté avec une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous injectez ce médicament vous-même, on vous expliquera comment préparer et réaliser l'injection. **Des instructions détaillées sur l'administration sous-cutanée sont fournies à la fin de cette notice (voir ANNEXE D de la NOTICE « Comment utiliser le stylo prérempli PegIntron »).**

Préparez la dose juste avant votre injection et utilisez-la immédiatement. Regardez attentivement la solution que vous avez préparée avant de l'utiliser. La solution doit être limpide et incolore. N'utilisez pas la solution si elle est anormalement colorée (si sa couleur a changé par rapport à sa couleur d'origine) ou s'il y a des petites particules dans la solution. Éliminez le stylo prérempli PegIntron (CLEARCLICK) et toute solution restant dedans après que vous vous êtes fait l'injection. Pour les instructions concernant l'élimination, voir la rubrique 5 « Comment conserver PegIntron ».

Injectez ce médicament une fois par semaine, le même jour. Pratiquer l'injection du produit au même moment de la journée chaque semaine vous aidera à ne pas oublier de le prendre.

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a dit. Ne dépassez pas la posologie recommandée, et prenez votre médicament pendant toute la durée de la prescription.

Si votre médecin vous prescrit ce médicament avec la ribavirine ou avec la ribavirine et bocéprévir, veuillez lire les notices de la ribavirine et du bocéprévir avant de commencer le traitement combiné.

Utilisation chez les adultes – PegIntron en traitement combiné

Ce médicament, lorsqu'il est administré avec des gélules de ribavirine, est habituellement donné à la posologie de 1,5 microgrammes par kilogramme de poids corporel une fois par semaine. Si vous avez une maladie des reins, votre posologie peut être inférieure, selon votre fonction rénale.

Utilisation chez les adultes – PegIntron seul

Ce médicament, administré seul, est habituellement donné à la posologie de 0,5 ou 1,0 microgramme par kilogramme de poids corporel une fois par semaine, pendant 6 mois à 1 an. Si vous avez une maladie des reins, votre posologie peut être inférieure, selon votre fonction rénale. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Utilisation chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents

PegIntron sera administré en association avec la ribavirine. La dose de PegIntron est déterminée par un calcul prenant en compte à la fois la taille et le poids. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, ou qui convient à l'enfant dont vous vous occupez. La durée de traitement peut aller jusqu'à 1 an selon l'avis du médecin, pour vous ou l'enfant dont vous vous occupez.

Tous les patients

Si vous injectez ce médicament vous-même, assurez-vous que la posologie prescrite est clairement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez.

Si vous avez utilisé plus de PegIntron que vous n'auriez dû

Prévenez votre médecin ou professionnel de santé ou le médecin ou professionnel de santé de l'enfant dont vous vous occupez dès que possible.

Si vous oubliez de prendre PegIntron

Prenez/administrez la dose de ce médicament dès que vous vous en apercevez, mais seulement si c'est dans les 1 à 2 jours suivant l'oubli de la dose. Si votre prochaine injection est très proche, ne doublez pas la dose pour rattraper la dose oubliée mais continuez votre traitement comme d'habitude.

En cas de doute, consultez votre médecin ou pharmacien ou le médecin ou pharmacien de l'enfant dont vous vous occupez.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que ces effets indésirables ne soient pas tous susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une surveillance médicale s'ils apparaissent. Quand ce médicament est utilisé seul, certains de ces effets ont moins de chance de se produire et certains ne se sont jamais produits.

Troubles psychiatriques et affections du système nerveux central :

Certaines personnes dépriment en prenant ce médicament seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Certains patients se sont effectivement suicidés. Consultez en urgence si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou des changements de comportement. Demandez à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à rester vigilant vis-à-vis des signes de dépression ou de changements de votre comportement.

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

Croissance et développement (enfants et adolescents) :

Au cours d'un traitement d'une durée allant jusqu'à un an par ce médicament en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas autant grandi ou pris autant de poids que prévu. Un à 5 ans et demi après la fin de traitement, certains enfants n'avaient pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Consultez votre médecin immédiatement si l'un des effets indésirables graves suivants apparaît pendant le traitement :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- problèmes respiratoires (y compris souffle court),
- sentiment de déprime,
- trouble du sommeil, de la pensée ou de la concentration ; étourdissements,
- douleur ou crampes de l'estomac sévères,
- fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement,
- douleur ou inflammation des muscles (parfois sévère).

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur dans la poitrine ; changements dans la façon dont bat votre cœur,
- confusion,
- difficulté à rester vigilant, sensation d'engourdissement ou de picotement,
- douleur dans le bas ou sur les côtés du dos ; difficulté ou impossibilité d'uriner,
- problèmes au niveau des yeux, de la vue ou de l'audition,
- rougeur sévère ou douloureuse de la peau ou des muqueuses,

- saignement sévère du nez, des gencives ou de toute autre partie de votre corps.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- envie de vous faire du mal,
- hallucinations.

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- convulsion (« crise »),
- sang ou caillots dans les selles (ou selles noires, goudronneuses).

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- envie de faire du mal à d'autres personnes.

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés chez l'adulte incluent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sentiment de déprime, irritabilité, difficultés à s'endormir ou à rester endormi, sensation d'anxiété ou de nervosité, difficulté à se concentrer, sautes d'humeur,
- mal de tête, étourdissement, sensation de fatigue, grands frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, infection virale, faiblesse,
- difficultés à respirer, pharyngite (mal de gorge), toux,
- douleur de l'estomac, vomissement, nausée, diarrhée, perte d'appétit, perte de poids, bouche sèche,
- perte de cheveux, démangeaisons, sécheresse de la peau, rash, irritation ou rougeur (et rarement, lésion cutanée) au point d'injection,
- diminutions du nombre de globules rouges (qui peuvent entraîner fatigue, souffle court, étourdissements), diminution de certains globules blancs (qui vous rend plus sensible à différentes infections),
- douleur dans les articulations et les muscles, douleur musculaire et osseuse.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes, ce qui peut entraîner des bleus ou des saignements spontanés, excès d'acide urique (comme dans la goutte) dans le sang, taux de calcium sanguin bas,
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner sensation de fatigue, dépression, augmentation de votre sensibilité au froid et d'autres symptômes), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (qui peut entraîner nervosité, intolérance à la chaleur et transpiration excessive, perte de poids, palpitations, tremblements), ganglions gonflés (ganglions lymphatiques gonflés), soif,
- modification du comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), agitation, nervosité, sensation de somnolence, troubles du sommeil, rêves inhabituels, perte d'intérêt pour les activités, perte d'intérêt pour le sexe, problèmes d'érection, augmentation de l'appétit, confusion, mains qui tremblent, mauvaise coordination, vertige (sensation de tournis), engourdissement, sensation de douleur ou de picotement, sensibilité au toucher augmentée ou diminuée, tension musculaire, douleur des membres, arthrite, migraine, transpiration augmentée,
- douleur ou infection de l'œil, vision trouble, yeux secs ou qui coulent, changements de l'audition/perte de l'audition, bourdonnement d'oreille,
- sinusite, infections respiratoires, nez bouché ou qui coule, difficulté à parler, saignement de nez, boutons de fièvre (herpès simplex), infections fongiques ou bactériennes, infection de l'oreille/douleur de l'oreille,
- indigestion (estomac dérangé), brûlures d'estomac, rougeurs ou plaies dans la bouche, sensation de brûlure sur la langue, gencives rouges ou qui saignent, constipation, gaz intestinaux (flatulences), ballonnements, hémorroïdes, langue douloureuse, changement du goût, problèmes de dents, perte excessive de l'eau corporelle, foie gonflé,
- psoriasis, sensibilité à la lumière du soleil, rash avec des lésions tachetées surélevées, rougeur de la peau ou troubles cutanés, visage bouffi, mains ou pieds gonflés, eczéma (peau avec une

- inflammation, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), acné, urticaire, texture anormale des cheveux, lésion des ongles, douleur au point d'injection,
- menstruations (règles) difficiles, irrégulières ou absentes, menstruations anormalement abondantes et prolongées, problèmes ovariens ou vaginaux, seins douloureux, trouble sexuel, irritation de la prostate, envie plus fréquente d'uriner,
 - douleur dans la poitrine, douleur du côté droit au niveau des côtes, sensation de mal-être, tension artérielle élevée ou basse, sensation de malaise, bouffée de chaleur, palpitations (cœur qui bat à grands coups), battements rapides du cœur.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- suicide, tentative de suicide, pensées d'atteinte à votre propre vie, attaque de panique, délire, hallucinations,
- réaction d'hypersensibilité au médicament, crise cardiaque, inflammation du pancréas, douleur des os et diabète sucré,
- nodules cotonneux (dépôts blanchâtres sur la rétine).

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- acidocétose diabétique (urgence médicale due à la formation de corps cétoniques dans le sang à cause d'un diabète non contrôlé),
- crises (convulsions) et troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation),
- troubles des yeux dont changements de la vision, lésion de la rétine, obstruction de l'artère rétinienne, inflammation du nerf optique, gonflement de l'œil,
- insuffisance cardiaque congestive, rythme cardiaque anormal, péricardite (inflammation de l'enveloppe du cœur), inflammation et dégénérescence du tissu musculaire et des nerfs périphériques, problèmes rénaux,
- sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et un gonflement des ganglions).

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- anémie aplasique, attaque (événements cérébro-vasculaires), syndrome de Lyell/syndrome de Stevens Johnson/érythème polymorphe (différents types de rashes avec un degré de sévérité variable pouvant aller jusqu'au décès du patient, et pouvant être associés à des vésicules dans la bouche, le nez, les yeux et autres muqueuses avec décollement de la peau de la zone affectée).
- une perte de conscience est survenue très rarement avec les interférons alpha, principalement chez des patients âgés traités à fortes doses.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- érythroblastopénie (une maladie où le corps arrête ou diminue sa production de globules rouges). Cela cause une anémie sévère, dont les symptômes incluent une fatigue inhabituelle et une perte d'énergie.
- paralysie faciale (faiblesse et affaissement d'un côté du visage), réactions allergiques sévères telles que l'angio-œdème (une maladie allergique de la peau caractérisée par des plaques de vésicules circonscrites touchant la peau et ses couches sous-cutanées, les muqueuses, et parfois les organes internes), manie (enthousiasme excessif ou démesuré), épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), changement de couleur de la langue.
- pensées d'atteinte à la vie d'autrui.
- fibrose pulmonaire (lésions des poumons).
- hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou

des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par PegIntron.

- réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B).

Si vous êtes un **patient adulte co-infecté VHC-VIH recevant un traitement HAART**, l'ajout de ce médicament et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique, d'insuffisance hépatique et d'apparition d'anomalies sanguines (réduction du nombre de globules rouges qui transportent l'oxygène, de certains globules blancs qui luttent contre les infections et de cellules sanguines de la coagulation appelées plaquettes).

Les autres effets indésirables suivants (non listés ci-dessus) sont survenus avec ce médicament en association avec les gélules de ribavirine chez des patients (adultes) co-infectés VHC-VIH recevant un traitement HAART :

- candidose orale (muguet buccal),
- troubles du métabolisme des graisses,
- lymphocytes CD4 diminués,
- appétit diminué,
- douleur du dos,
- hépatite,
- douleur des membres,
- et anomalies diverses des valeurs biologiques sanguines.

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

Les effets suivants sont survenus **chez les enfants et adolescents** :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- perte d'appétit, étourdissements, mal de tête, vomissement, nausée, douleur d'estomac,
- perte de cheveux, sécheresse de la peau, douleurs d'articulations et des muscles, rougeur au point d'injection,
- sensation d'irritabilité, sensation de fatigue, sensation de mal-être, douleur, frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, faiblesse, diminution du rythme de la croissance (taille et poids par rapport à l'âge),
- diminutions des globules rouges qui peuvent entraîner fatigue, souffle court, étourdissements.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection fongique, rhume, boutons de fièvre, pharyngite (mal de gorge), sinusite, infection de l'oreille, toux, douleur de gorge, sensation de froid, douleur aux yeux,
- diminution des cellules de la coagulation sanguine appelées plaquettes ce qui peut entraîner des bleus et des saignements spontanés, ganglions gonflés (ganglions lymphatiques gonflés), anomalies des paramètres biologiques sanguins de la thyroïde, diminution de l'activité de la glande thyroïde ce qui peut entraîner sensation de fatigue, dépression, augmentation de votre sensibilité au froid et d'autres symptômes,
- envie ou tentative de vous faire du mal, comportement agressif, agitation, colère, sautes d'humeur, nervosité ou impatience, dépression, sensation d'anxiété, difficultés à s'endormir ou à rester endormi, instabilité émotionnelle, sommeil de mauvaise qualité, sensation de somnolence, trouble de l'attention,
- modifications du goût, diarrhée, estomac dérangé, douleur de la bouche, perte de connaissance, palpitations (cœur qui bat à grands coups), rythme cardiaque rapide, bouffées de chaleur, saignement de nez,
- plaies dans la bouche, lèvres gercées et fissures aux coins de la bouche, rash, rougeur de la peau, démangeaisons, eczéma (peau enflammée, rouge, avec des démangeaisons, sèche et avec de possibles lésions suintantes), acné,
- douleur du dos, des muscles et des os, douleur d'un membre, sécheresse, douleur, rash, irritation ou démangeaison au point d'injection.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- miction douloureuse ou difficile, miction fréquente, excès de protéines dans les urines, menstruations (règles) douloureuses,
- démangeaison de la région anale (oxyures ou ascarides), inflammation de la membrane de l'estomac et des intestins, inflammation des gencives, foie gonflé,
- comportement anormal, trouble émotionnel, peur, cauchemar, tremblement, diminution de la sensibilité au toucher, sensation d'engourdissement ou de picotement, douleur irradiant le long d'un ou plusieurs nerfs, somnolence,
- saignement de la membrane muqueuse qui borde la surface intérieure des paupières, démangeaison des yeux, douleur des yeux, vision trouble, intolérance à la lumière,
- pression artérielle basse, pâleur, inconfort nasal, nez qui coule, respiration sifflante, difficultés à respirer, douleur ou inconfort dans la poitrine,
- rougeur, gonflement, douleur de la peau, zona, hypersensibilité de la peau à la lumière du soleil, rash avec des lésions tachetées surélevées, décoloration cutanée, exfoliation de la peau, raccourcissement du tissu musculaire, contraction musculaire, douleur du visage, blepharospasme.

Déclaration des effets secondaires

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

Rappel aux patients adultes auxquels a été prescrite l'association de ce médicament avec bocéprévir et ribavirine : Veuillez lire la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » de ces notices.

5. Comment conserver PegIntron

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, après EXP.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Utilisez la solution reconstituée (solution que vous avez préparée en mélangeant la poudre et le liquide dans le stylo prérempli) immédiatement ou dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale de la poudre qui doit être blanche.

La solution reconstituée doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas en cas de coloration anormale ou de présence de petites particules. Après l'administration de la dose, éliminez le stylo prérempli PegIntron (CLEARCLICK) ainsi que toute solution inutilisée restant à l'intérieur.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PegIntron

- La substance active est le peginterféron alfa-2b.

PegIntron 50 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 50 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.
Chaque stylo prérempli délivre 50 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 80 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 80 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.
Chaque stylo prérempli délivre 80 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 100 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.
Chaque stylo prérempli délivre 100 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 120 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 120 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.
Chaque stylo prérempli délivre 120 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

PegIntron 150 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 150 microgrammes de peginterféron alfa-2b mesurés sur une base protéique.
Chaque stylo prérempli délivre 150 microgrammes/0,5 ml de solution après reconstitution selon les recommandations.

- Les autres composants sont :
Poudre : phosphate disodique anhydre ; phosphate monosodique dihydraté ; saccharose et polysorbate 80.
Solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que PegIntron et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une poudre et un solvant (liquide) pour solution injectable en stylo prérempli (CLEARCLICK).

La poudre blanche et le solvant limpide et incolore sont tous deux contenus dans une cartouche bicompartimentée en verre assemblée dans un stylo prérempli à usage unique.

PegIntron est disponible sous différentes présentations :

- 1 stylo prérempli contenant la poudre et le solvant pour solution injectable,
1 aiguille clipsable
2 tampons nettoyants ;
- 4 stylos préremplis contenant la poudre et le solvant pour solution injectable,
4 aiguilles clipsables
8 tampons nettoyants ;
- 12 stylos préremplis contenant la poudre et le solvant pour solution injectable,
12 aiguilles clipsables
24 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 61 14 200
msdeem@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE DE LA NOTICE

Comment utiliser le stylo prérempli PegIntron

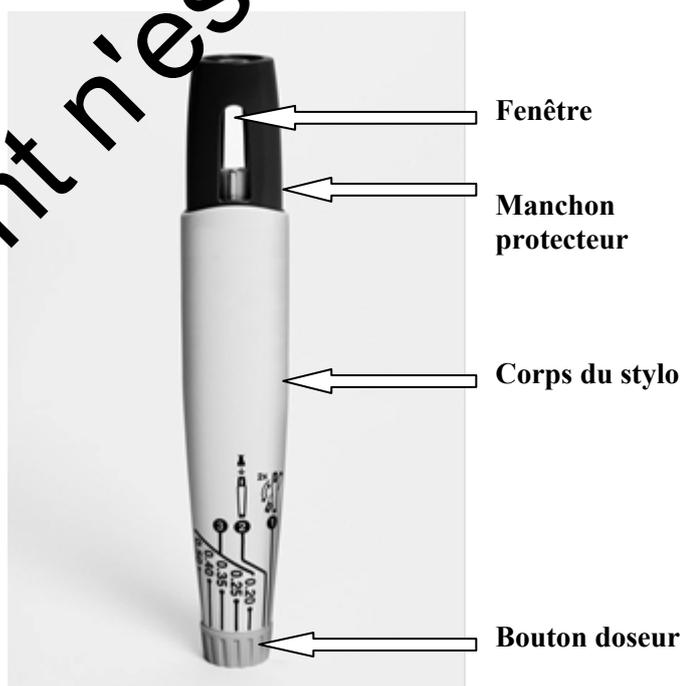
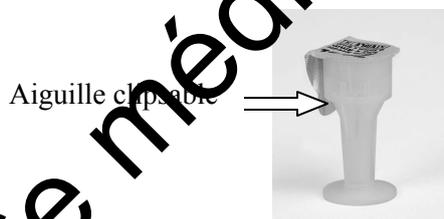
Les instructions suivantes expliquent comment utiliser le stylo prérempli pour pratiquer vous-même votre injection. Veuillez lire attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre professionnel de santé vous indiquera comment faire les injections. Ne tentez pas de réaliser votre injection vous-même tant que vous n'êtes pas sûr de comprendre comment utiliser le stylo prérempli. Chaque stylo prérempli est à usage unique seulement.

Préparation

- Choisissez une surface de travail plate, propre, bien éclairée, une table par exemple.
- Retirez le stylo prérempli du réfrigérateur. Regardez la date imprimée sur la boîte après EXP pour vous assurer que la date de péremption n'est pas dépassée. N'utilisez pas le stylo si la date de péremption est dépassée.
- Retirez le stylo prérempli de la boîte.
- Posez le stylo prérempli sur une surface plate propre et attendez qu'il atteigne la température ambiante (mais pas plus de 25 °C). Cela peut prendre jusqu'à 20 minutes.
- Lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau chaude et du savon. Veillez à ce que votre surface de travail, vos mains et le site d'injection soient propres, afin de diminuer le risque d'infection.

Vous aurez besoin du matériel suivant contenu dans la boîte :

- un stylo prérempli (CLEARCLICK)
- une aiguille clipsable
- 2 tampons imbibés d'alcool



1. Préparez la solution

- Tenez le stylo prérempli en position verticale, bouton doseur vers le bas.
- Tournez le bouton doseur jusqu'au chiffre 1 (voir Figure 1). Vous pourrez entendre un « clic ».



Figure 1

- NE SECOUEZ PAS POUR MELANGER. Retournez doucement deux fois le stylo prérempli de haut en bas pour mélanger (voir Figure 2).

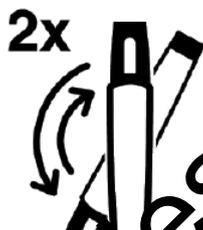


Figure 2

- Regardez la fenêtre. La solution doit être limpide et incolore avant utilisation. Des bulles peuvent être présentes mais cela est normal. Ne l'utilisez pas si elle présente une coloration anormale ou si des particules sont présentes.

2. Fixez l'aiguille

- Tournez le bouton doseur jusqu'au chiffre 2 (voir Figure 3). Vous pourrez entendre un « clic ».



Figure 3

Ce médicament n'est plus autorisé

- Essuyez avec l'un des tampons imbibés d'alcool le haut du stylo prérempli, là où l'aiguille va être fixée (voir Figure 4).



Figure 4

- Retirez la languette jaune du capuchon protecteur de l'aiguille avant de fixer l'aiguille clipsable sur le stylo prérempli (voir Figure 5),



Figure 5

- Maintenez le stylo prérempli en position verticale et enfoncez fermement l'aiguille directement vers le bas (voir Figure 6). Vous pourriez entendre un léger bruit lorsque vous enfoncerez l'aiguille.



Figure 6

- Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. Vous pouvez voir du liquide sortir de l'aiguille (voir Figure 7). Ceci est normal.



Figure 7

Ce médicament n'est plus autorisé

3. Sélectionnez la dose

- Tournez le bouton doseur jusqu'à la **dose qui vous a été prescrite** (voir Figure 8). Vous pourrez entendre des clics lorsque vous tournerez le bouton doseur.
Remarque : Le manchon protecteur S'ENCLENCHE automatiquement lorsque vous tournez le bouton doseur (voir Figure 9). Vous pourrez tourner le bouton doseur pour augmenter ou diminuer la dose avant chaque injection.



Figure 8



Figure 9

Vous êtes prêt pour l'injection

- Choisissez un site d'injection au niveau du ventre (abdomen) ou la cuisse. Evitez le nombril et la taille. Si vous êtes très mince, vous devez uniquement utiliser la cuisse pour l'injection. Vous devez utiliser un site différent à chaque fois que vous vous administrez une injection. N'injectez pas PegIntron dans une région où la peau présente une irritation, une rougeur, un bleu, une infection, ou des cicatrices, des vergetures ou des lésions.
- Essayez le site d'injection avec un nouveau tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher à l'air.
- Pincez un pli de peau molle dans la région que vous avez nettoyée pour l'injection.
- Pressez le stylo prérempli contre la peau, conformément à la Figure 10. Le manchon protecteur va automatiquement se rétracter pour permettre à l'aiguille d'injecter le médicament.
- **Maintenez le stylo prérempli contre la peau pendant 15 secondes.** Remarque : Le stylo prérempli va produire des clics pendant une durée maximale de 10 secondes, en fonction de la dose. Cinq secondes supplémentaires permettent de s'assurer de l'injection de l'ensemble de la dose.
Remarque : Une fois le stylo prérempli retiré de la peau, le manchon protecteur va se remettre en place.

Ce médicament n'est plus autorisé

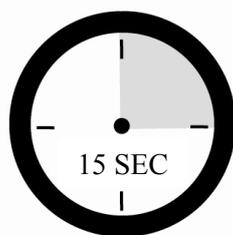


Figure 10 : Injection dans la cuisse

Elimination du matériel d'injection

Le stylo prérempli, l'aiguille et tout le matériel d'injection sont à usage unique et doivent être éliminés après l'injection. Jetez avec précaution le stylo prérempli dans un récipient fermé. Demandez un collecteur approprié à votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

Ce médicament n'est plus autorisé