

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pegasys 135 microgrammes solution injectable en stylo prérempli  
Pegasys 180 microgrammes solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pegasys 135 microgrammes solution injectable en stylo prérempli  
Chaque stylo prérempli de solution de 0,5 ml contient 135 microgrammes de peginterféron alfa-2a\*.

Pegasys 180 microgrammes solution injectable en stylo prérempli  
Chaque stylo prérempli de solution de 0,5 ml contient 180 microgrammes de peginterféron alfa-2a\*.

Le dosage correspond à la quantité de la fraction interféron alfa-2a du peginterféron alfa-2a sans tenir compte de la pégylation.

\* La substance active, le peginterféron alfa-2a, est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2a produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli* avec le bis-[monométhoxy polyéthylène glycol].

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Excipient à effet notoire : Alcool benzylique (10 mg/1 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore à jaune clair.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite chronique B

##### *Patients adultes*

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une répllication virale, une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

##### *Population pédiatrique âgée de 3 ans et plus :*

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'HCB AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une répllication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées. Pour ce qui concerne la décision d'initier le traitement dans la population pédiatrique, se référer aux rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

## Hépatite chronique C

### *Patients adultes*

Pegasys est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.2 et 5.1.

### *Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus :*

L'association de Pegasys et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'HCC chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

Lorsqu'il est décidé d'initier le traitement chez l'enfant, il est important de considérer une inhibition de la croissance induite par l'association. La réversibilité de cette inhibition est incertaine. La décision de traiter doit être prise au cas par cas (voir rubrique 4.4).

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'hépatite B ou C.

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec Pegasys.

La monothérapie chez les patients atteints d'hépatite C est à envisager uniquement en cas de contre-indication à un autre médicament.

### Posologie

#### *Hépatite chronique B - patients adultes*

La posologie et la durée de traitement recommandées pour Pegasys est de 180 microgrammes une fois par semaine pendant 48 semaines qu'il s'agisse d'une HCB AgHBe positif ou AgHBe négatif. Pour des informations sur les valeurs prédictives de la réponse au traitement, voir rubrique 5.1.

#### *Hépatite chronique C*

##### Traitement des patients adultes naïfs

La posologie recommandée pour Pegasys est de 180 microgrammes une fois par semaine en association avec la ribavirine ou en monothérapie.

La dose de ribavirine à utiliser en association avec Pegasys est indiquée dans le tableau 1. La ribavirine doit être administrée avec des aliments.

##### Durée du traitement – Bithérapie Pegasys et ribavirine

La durée du traitement de l'HCC par bithérapie en association avec la ribavirine dépend du génotype viral. Les patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 48 semaines.

Un traitement d'une durée de 24 semaines peut être envisagé chez les patients infectés par :

- un génotype 1 avec une charge virale initiale faible ( $\leq 800\,000$  UI/ml) ou
- un génotype 4

chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24.

Cependant, une durée totale de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de

rechute qu'une durée de traitement de 48 semaines (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et des facteurs pronostiques supplémentaires comme le degré de fibrose doivent être pris en compte lors de la détermination de la durée de traitement. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) chez qui l'ARN du VHC devient indétectable à la semaine 4 et reste indétectable à la semaine 24 doit être envisagée avec encore plus de prudence puisque les données disponibles sont limitées et suggèrent que cette diminution de la durée de traitement peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique prolongée.

Les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 qui ont un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4, quelle que soit la charge virale initiale, doivent être traités pendant 24 semaines. Un traitement d'une durée de 16 semaines seulement peut être envisagé chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale faible ( $\leq$  800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 de traitement et reste négatif à la semaine 16. Une durée totale de traitement de 16 semaines peut être associée à un taux de réponse plus faible et est associée à un risque plus élevé de rechute qu'une durée de traitement de 24 semaines (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, la tolérance de la bithérapie et la présence de facteurs cliniques ou pronostiques supplémentaires, comme le degré de fibrose, doivent être pris en compte lorsqu'une modification de la durée standard du traitement de 24 semaines est envisagée. Une diminution de la durée de traitement chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3 avec une charge virale initiale élevée (> 800 000 UI/ml) dont le taux d'ARN du VHC devient négatif à la semaine 4 doit être envisagée avec plus de prudence car cette durée de traitement plus courte peut avoir un impact négatif significatif sur l'obtention d'une réponse virologique prolongée (voir Tableau 1).

Les données disponibles chez les patients infectés par un génotype 5 ou 6 sont limitées. Par conséquent, une bithérapie avec 1 000/1 200 mg de ribavirine pendant 48 semaines est recommandée.

**Tableau 1: Recommandations posologiques pour l'association thérapeutique chez les patients adultes atteints d'hépatite chronique C**

Génotype	Dose de Pegasys	Dose de ribavirine	Durée
Génotype 1 charge virale faible avec RVR*	180 microgrammes	<75 kg = 1000 mg ³ 75 kg = 1200 mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 charge virale élevée avec RVR*	180 microgrammes	<75 kg = 1000 mg ³ 75 kg = 1200 mg	48 semaines
Génotype 4 avec RVR*	180 microgrammes	<75 kg = 1000 mg ³ 75 kg = 1200 mg	24 semaines ou 48 semaines
Génotype 1 ou 4 sans RVR*	180 microgrammes	<75 kg = 1000 mg ³ 75 kg = 1200 mg	48 semaines
Génotype 2 ou 3 sans RVR**	180 microgrammes	800 mg	24 semaines
Génotype 2 ou 3 charge virale faible avec RVR**	180 microgrammes	800 mg <sup>(a)</sup>	16 semaines <sup>(a)</sup> ou 24 semaines
Génotype 2 ou 3 charge virale élevée avec RVR**	180 microgrammes	800 mg	24 semaines

\*RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24

\*\*RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC négatif) à semaine 4

Charge virale faible =  $\leq$  800 000 UI/ml ; Charge virale élevée =  $>$  800 000 UI/ml

<sup>(a)</sup> On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de ribavirine (ex : 1000/1200 mg/jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg/jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

L'impact clinique final d'une diminution de la durée du traitement initial à 16 semaines au lieu de 24 semaines, après avoir pris en compte la nécessité de re-traiter les patients non-répondeurs et les patients rechuteurs, n'est pas connu.

En monothérapie, la durée recommandée du traitement par Pegasys est de 48 semaines.

#### Patients adultes ayant été précédemment traités

La posologie recommandée de Pegasys en association avec la ribavirine est de 180 microgrammes une fois par semaine par voie sous-cutanée. Une dose de 1000 mg par jour et de 1200 mg par jour de ribavirine doit être administrée aux patients dont le poids est respectivement < 75 kg et ≥ 75 kg, quel que soit le génotype.

Les patients chez lesquels le virus est détectable à la semaine 12 doivent arrêter le traitement.

La durée totale de traitement recommandée est de 48 semaines. Si le traitement est envisagé chez des patients infectés par un virus de génotype 1, n'ayant pas répondu à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine, la durée totale de traitement recommandée est de 72 semaines (voir rubrique 5.1).

#### Patients adultes co-infectés par le VIH et le VHC

La posologie recommandée de Pegasys, seul ou associé à la ribavirine, est de 180 microgrammes une fois par semaine pendant 48 semaines, par voie sous-cutanée. Une dose de 1000 mg par jour et de 1200 mg par jour de ribavirine doit être administrée aux patients infectés par le VHC de génotype 1 dont le poids est respectivement < 75 kg et ≥ 75 kg. Les patients infectés par le VHC d'un autre génotype que le génotype 1 doivent recevoir 800 mg par jour de ribavirine. Une durée de traitement de moins de 48 semaines n'a pas été suffisamment étudiée.

#### Durée de traitement lorsque Pegasys est utilisé en association avec d'autres médicaments

Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments utilisés en association avec Pegasys.

#### Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse avec la bithérapie Pegasys et ribavirine – patients naïfs

L'obtention d'une réponse virologique précoce à la semaine 12, définie par une diminution de 2 log de la charge virale ou par la non-détection d'ARN du VHC, s'est révélée prédictive d'une réponse prolongée (voir Tableaux 2 et 13).

**Tableau 2 : Valeur prédictive de la réponse virologique la semaine 12 à la posologie recommandée lors d'un traitement par Pegasys en association chez les patients adultes atteints d'hépatite chronique C**

Génotype	Négative			Positive		
	Absence de réponse à la semaine 12	Absence de réponse prolongée	Valeur prédictive	Réponse à la semaine 12	Réponse prolongée	Valeur prédictive
Génotype 1 (N= 569)	102	97	<b>95 %</b> (97/102)	467	271	<b>58 %</b> (271/467)
Génotype 2 et 3 (N=96)	3	3	<b>100 %</b> (3/3)	93	81	<b>87 %</b> (81/93)

Chez les patients traités par Pegasys en monothérapie, la valeur prédictive de l'absence de réponse prolongée était de 98 %.

Une valeur prédictive négative similaire a été observée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant Pegasys, seul ou associé à la ribavirine (respectivement 100 % (130/130) et 98 % (83/85)). Chez les patients co-infectés traités par l'association, des valeurs prédictives positives de 45 % (50/110) et 70 % (59/84) ont été observées respectivement pour les génotypes 1 et 2/3.

### Valeur prédictive de l'obtention d'une réponse ou de l'absence de réponse avec la bithérapie Pegasys et ribavirine – patients ayant été précédemment traités

Chez les patients non-répondeurs re-traités pendant 48 ou 72 semaines, il a été observé que la suppression du virus à la semaine 12 (ARN du VHC indétectable défini comme  $< 50$  UI/ml) était prédictive d'une réponse virologique prolongée. Si la suppression du virus n'était pas atteinte à la semaine 12, les probabilités de ne pas obtenir une réponse virologique prolongée avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 96 % (363 sur 380) et 96 % (324 sur 339). Si la suppression du virus était atteinte à la semaine 12, les probabilités d'obtenir une réponse virologique prolongée avec 48 ou 72 semaines de traitement étaient respectivement de 35 % (20 sur 57) et 57 % (57 sur 100).

### *Modification de la dose en cas de réactions indésirables chez les patients adultes*

#### Généralités

Lorsque la posologie doit être ajustée en raison de réactions indésirables modérées à sévères (réactions cliniques et/ou anomalies biologiques), une réduction initiale de la dose à 135 microgrammes est généralement suffisante chez les patients adultes. Dans certains cas, une réduction de la dose à 90 microgrammes ou 45 microgrammes est nécessaire. Des augmentations de la dose pourront être envisagées, avec retour éventuel à la posologie initiale lorsque les réactions indésirables se seront atténuées (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### Anomalies hématologiques (voir également Tableau 3)

Chez les adultes, une réduction de la dose est recommandée lorsque le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) est de 500 à  $< 750$  cellules/mm<sup>3</sup>. Chez les patients ayant un NAPN  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que NAPN redevienne  $> 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. Le traitement par Pegasys pourra être repris à la dose de 90 microgrammes et le nombre de polynucléaires neutrophiles sera surveillé.

Une réduction de la dose à 90 microgrammes est recommandée si le nombre de plaquettes est de 25 000 à  $< 50\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. L'arrêt du traitement est recommandé lorsque le nombre de plaquettes devient  $< 25\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>.

Les recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement chez les adultes sont les suivantes : la dose de ribavirine doit être réduite à 600 milligrammes/jour (200 milligrammes le matin et 400 milligrammes le soir) si l'une des conditions suivantes s'applique : (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse de l'hémoglobine entre  $< 10$  g/dl et  $\geq 8,5$  g/dl ou (2) un patient atteint de maladie cardiovasculaire stable présente une baisse de l'hémoglobine  $\geq 2$  g/dl pendant une période de quatre semaines consécutives de traitement. Il est déconseillé de revenir à la posologie initiale. La ribavirine doit être interrompue si l'une des conditions suivantes s'applique : (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse de l'hémoglobine confirmée à  $< 8,5$  g/dl; (2) un patient atteint de maladie cardiovasculaire stable maintient une hémoglobine  $< 12$  g/dl malgré 4 semaines sous dose réduite. Si l'anomalie est corrigée, la ribavirine peut être réadministrée à 600 milligrammes/jour, puis augmentée à 800 milligrammes/jour selon la décision du médecin traitant. Il est déconseillé de revenir à la posologie initiale.

**Tableau 3 : Ajustement de la dose en cas d'effets indésirables chez les patients adultes (pour plus de précisions, voir texte ci-dessus)**

	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg	Arrêter la ribavirine	Réduire la dose de Pegasys à 135/90/45 microgrammes	Arrêter Pegasys	Arrêter Pegasys + ribavirine
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles			De 500 à < 750 cellules/mm <sup>3</sup>	< 500 cellules/mm <sup>3</sup>	
Plaquettes			De 25 000 à <50 000 cellules/mm <sup>3</sup>		< 25 000 cellules/mm <sup>3</sup>
Hémoglobine - pas de maladie cardiaque	<10 g/dl et ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hémoglobine - maladie cardiaque stable	diminution ≥2 g/dl pendant une période de 4 semaines	<12 g/dl malgré 4 semaines à dose réduite			

En cas d'intolérance à la ribavirine, la monothérapie par Pegasys doit être poursuivie.

#### Fonction hépatique

Les fluctuations des anomalies des tests hépatiques sont courantes chez les patients atteints d'HCC. Des élévations de l'ALAT au-dessus de son taux initial (TI) ont été observées chez des patients traités par Pegasys, y compris chez des patients avec réponse virologique.

Dans les essais cliniques portant sur l'HCC chez des patients adultes, des élévations isolées de l'ALAT (<sup>3</sup> 10 x Limite Normale Supérieure (LNS) ou <sup>3</sup> 2 x TI pour les patients avec un taux initial d'ALAT <sup>3</sup> 10 x LNS) ont été observées chez 8 des 451 patients traités par l'association. Ces taux se sont normalisés sans que la dose ne soit modifiée. Si l'augmentation de l'ALAT est progressive ou persistante, la dose doit d'abord être réduite à 135 microgrammes. Si l'élévation de l'ALAT se poursuit malgré la réduction de la dose ou si elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine ou de signes de décompensation hépatique, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'HCB, des poussées de cytolysse hépatique transitoires, dépassant parfois 10 x LNS pour les ALAT, ne sont pas rares et peuvent témoigner de la clairance immunitaire. Le traitement par Pegasys ne doit normalement pas être instauré si le taux d'ALAT est supérieur à 10 x LNS. Si le traitement est poursuivi, il y a lieu d'envisager une surveillance plus étroite de la fonction hépatique lors des élévations des transaminases. En cas de réduction posologique ou d'interruption de Pegasys, le traitement initial peut être ré-instauré après amélioration du taux d'ALAT (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Il est inutile d'adapter la posologie recommandée de 180 microgrammes une fois par semaine en cas d'instauration du traitement par Pegasys chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients adultes avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Une dose réduite à 135 µg, une fois par semaine, est recommandée chez les patients adultes ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2). Indépendamment de la dose initiale ou du degré d'insuffisance rénale, les patients

doivent être surveillés et la dose de Pegasys doit faire l'objet de réductions appropriées pendant le traitement en cas de réactions indésirables.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une cirrhose compensée (c.à.d. Child-Pugh A), Pegasys a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance. Pegasys n'a pas été évalué chez les patients présentant une cirrhose décompensée (c.à.d. Child-Pugh B ou C ou varices œsophagiennes hémorragiques) (voir rubrique 4.3).

La classification Child-Pugh divise les patients en groupes A, B et C ou « léger », « modéré » et « sévère », correspondant respectivement aux scores de 5-6, 7-9, et 10-15.

#### **Evaluation modifiée**

Évaluation	Degré d'anomalie	Score
Encéphalopathie	Aucun	1
	Grade 1-2	2
	Grade 3-4*	3
Ascite	Absence	1
	Léger	2
	Modéré	3
Bilirubine (mg/dl)  (SI unité = µmol/l)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
Albumine (g/dl)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

\* Gradation selon Trey, Burns et Saunders (1966)

#### Population pédiatrique

Pegasys est contre-indiqué chez les nouveau-nés et chez les enfants jusqu'à 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il est recommandé d'utiliser les seringues pré-remplies de Pegasys pour la population pédiatrique. Les stylos pré-remplis ne permettent pas un ajustement approprié de la dose chez ces patients. Les patients ayant débuté le traitement avant leur 18<sup>e</sup> anniversaire doivent poursuivre la posologie pédiatrique jusqu'à la fin du traitement.

La posologie de Pegasys dans la population pédiatrique est déterminée en fonction de la surface corporelle. Pour calculer la surface corporelle, il est recommandé d'utiliser l'équation de Mosteller :

$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}\right)}$$

La durée de traitement recommandée est de 48 semaines chez les patients atteints d'HCB. Avant d'initier le traitement pour l'HCB, des taux élevés persistants d'ALAT sérique doivent avoir été documentés. Le taux de réponse était plus faible chez les patients sans augmentation ou avec une augmentation minimale du taux d'ALAT à l'initiation (voir rubrique 5.1).



La durée de traitement avec Pegasys en association avec la ribavirine chez les enfants présentant une HCC dépend du génotype viral. Les patients infectés par le génotype viral 2 ou 3 doivent recevoir 24 semaines de traitement, alors que les patients infectés par tout autre génotype doivent recevoir 48 semaines de traitement.

Les patients qui ont encore un niveau d'ARN-HCV détectable malgré un traitement initial de 24 semaines, doivent arrêter le traitement, puisqu'il est peu probable qu'ils puissent obtenir une réponse virologique prolongée en continuant le traitement.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans atteints d'HCB et ayant une surface corporelle supérieure à 0,54 m<sup>2</sup> et chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'HCC et ayant une surface corporelle supérieure à 0,71 m<sup>2</sup>, les posologies recommandées de Pegasys sont présentées dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Recommandations posologiques pour Pegasys dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique B et hépatite chronique C**

Intervalle de Surface Corporelle (m <sup>2</sup> )		Dose hebdomadaire (µg)
HCC	HCB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Pour la population pédiatrique, en fonction des toxicités, une modification de la dose jusqu'à trois paliers peut être appliquée avant d'envisager une interruption ou un arrêt du traitement (voir Tableau 5).

**Tableau 5 : Recommandation de modification de la dose de Pegasys dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique C ou d'hépatite chronique B**

Dose initiale (µg)	Réduction d'1 palier (µg)	Réduction de 2 paliers (µg)	Réduction de 3 paliers (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Les recommandations de modification de la dose de Pegasys en cas de toxicités dans la population pédiatrique atteinte d'HCB et d'HCC sont présentées dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Recommandations pour la modification de la dose en cas de toxicités dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique B ou d'hépatite chronique C**

Toxicité	Modification de la dose de Pegasys
Neutropénie	De 500 à < 750 cellules/mm <sup>3</sup> : ajustement immédiat d'un palier.
	De 250 à < 500 cellules/mm <sup>3</sup> : interrompre le traitement jusqu'à > 1000 cellules/mm <sup>3</sup> , puis reprendre le traitement avec un ajustement de deux paliers et surveiller.
	< 250 cellules/mm <sup>3</sup> (ou neutropénie fébrile) : arrêter le traitement.
Thrombopénie	Plaquettes entre 25 000 et <50 000 cellules/mm <sup>3</sup> : ajustement de deux paliers. Plaquettes <25 000 cellules/mm <sup>3</sup> : arrêter le traitement.
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	En cas d'élévations persistantes ou croissantes $\geq 5$ mais < 10 x LNS, réduire la dose d'un palier et surveiller chaque semaine le taux d'ALAT afin de s'assurer qu'il est stable ou en baisse.  En cas de taux persistants d'ALAT $\geq 10$ x LNS, arrêter le traitement.

*Ajustement de dose dans la population pédiatrique – bithérapie avec Pegasys et ribavirine*

Pour les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'HCC, la posologie recommandée de ribavirine est déterminée en fonction de la surface corporelle du patient. La posologie recommandée est de 15 mg/kg/jour divisée en deux prises par jour.

Les recommandations posologiques, pour les enfants et les adolescents pesant 23 kg ou plus en utilisant les comprimés 200 mg de ribavirine sont présentées dans le tableau 7,

Les patients et leurs aidants ne doivent pas essayer de casser les comprimés de 200 mg.

**Tableau 7 : Recommandations posologiques pour la ribavirine dans la population pédiatrique de 5 à 17 ans atteinte d'hépatite chronique C**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne de ribavirine (Approx. 15 mg/kg/jour)	Nombre de comprimés de ribavirine
23 – 33	400 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 1 comprimé à 200 mg le soir
34 – 46	600 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir
47 – 59	800 mg/jour	2 comprimés à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir
60 – 74	1000 mg/jour	2 comprimés à 200 mg le matin 3 comprimés à 200 mg le soir
$\geq 75$	1200 mg/jour	3 comprimés à 200 mg le matin 3 comprimés à 200 mg le soir

Il est important de souligner que la ribavirine ne doit jamais être utilisée en monothérapie. Sauf indication contraire, la conduite à tenir vis-à-vis de toutes les autres toxicités doit suivre les recommandations applicables aux adultes.

Chez les enfants, les toxicités associées au traitement par la ribavirine, telles qu'une anémie induite par le traitement, seront prises en charge par une réduction de la dose totale. Les paliers de réduction de la dose sont présentés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Recommandations de modification de la dose de ribavirine dans la population pédiatrique atteinte d'hépatite chronique C**

<b>Dose totale (Approx. 15 mg/kg/jour)</b>	<b>Modification de la dose d'un palier (Approx. 7,5 mg/kg/jour)</b>	<b>Nombre de comprimés de ribavirine</b>
400 mg/jour	200 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin
600 mg/jour	400 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 1 comprimé à 200 mg le soir
800 mg/jour	400 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 1 comprimé à 200 mg le soir
1000 mg/jour	600 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir
1200 mg/jour	600 mg/jour	1 comprimé à 200 mg le matin 2 comprimés à 200 mg le soir

Les données sont limitées concernant l'utilisation de Pegasys pour le traitement des enfants âgés de 3 à 5 ans présentant une HCC ou qui n'ont pas pu être traités de façon optimale précédemment. Il n'y a pas de données chez les enfants coinfectés par le VHC et le VIH ou ayant des troubles rénaux.

Mode d'administration :

Pegasys est administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse. L'exposition à Pegasys était plus faible, dans des études, après administration dans le bras (voir rubrique 5.2).

Pegasys est conçu pour être administré par le patient lui-même ou par son aidant. Chaque flacon doit être utilisé par une seule personne et est destiné à une seule utilisation.

Une formation appropriée est recommandée pour les personnes non professionnels de santé administrant ce médicament. Les instructions fournies dans la notice expliquant comment administrer Pegasys, doivent être scrupuleusement suivies par le patient.

**4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, aux interférons alfa ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique 6.1
- Hépatite auto-immune
- Insuffisance hépatique sévère ou cirrhose décompensée
- Pathologie cardiaque sévère pré-existante, dont les maladies cardiaques instables ou non-controlées dans les six derniers mois (voir rubrique 4.4)
- Patients co-infectés par le VIH et le VHC, atteints de cirrhose avec un score de Child-Pugh  $\geq 6$ , sauf si cela est uniquement dû à une élévation de la bilirubine indirecte causée par des médicaments tels que l'atazanavir et l'indinavir
- Association avec la telbivudine (voir rubrique 4.5)
- Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylique comme excipient (voir rubrique 4.4 pour l'alcool benzylique)
- Les enfants présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères notamment une dépression sévère, idée suicidaire ou tentative de suicide.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Système Nerveux Central (SNC) et manifestations psychiatriques :**

Des effets sévères affectant le SNC, en particulier dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide, ont été observés chez certains patients pendant le traitement par Pegasys et même au-delà, en particulier dans les 6 mois suivant son arrêt. D'autres effets sur le SNC, notamment comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et troubles mentaux ont été signalés sous interféron alfa. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le patient présente des idées suicidaires, il est recommandé d'interrompre le traitement par Pegasys et de surveiller étroitement le patient avec prise en charge psychiatrique si nécessaire.

##### *Patients avec des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si un traitement par Pegasys s'avère nécessaire chez des patients atteints ou présentant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, celui-ci ne pourra être instauré qu'après avoir posé un diagnostic individuel approprié et mis en place une prise en charge thérapeutique adaptée de l'affection psychiatrique.

L'utilisation de Pegasys chez les enfants et adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### *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 alfa. Si un traitement par interféron alfa 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 les patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement par Pegasys +/- ribavirine, une perte de poids et un retard de croissance étaient fréquents. (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le bénéfice attendu du traitement doit être attentivement évalué au regard des résultats de sécurité d'emploi observés chez les enfants et les adolescents dans les essais cliniques au cas par cas (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il est important de considérer que le traitement par Pegasys +/- ribavirine provoque une inhibition de la croissance durant le traitement dont la réversibilité est incertaine.

Le risque d'inhibition de la croissance doit être évalué en fonction des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que des signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), les co-morbidités qui pourraient influencer négativement la progression de la maladie (telles qu'une co-infection par le VIH), ou des facteurs pronostiques de réponse (pour l'infection par le VHB principalement le génotype VHB et les niveaux d'ALAT ; pour l'infection par VHC, principalement le génotype VHC et les niveaux d'ARN-VHC) (voir rubrique 5.1).

Dans la mesure du possible, les enfants doivent être traités après le pic de croissance pubertaire, dans le but de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets au long terme sur la maturation sexuelle.

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament et le numéro de lot administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### Examens biologiques avant et pendant le traitement

Avant le début du traitement par Pegasys, il est recommandé de réaliser chez tous les patients un bilan hématologique et biochimique standard.

Les valeurs suivantes peuvent être considérées comme des conditions initiales pour la mise en œuvre du traitement :

- nombre de plaquettes  $\geq 90\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>
- NAPN  $\geq 1\ 500$  cellules/mm<sup>3</sup>
- fonction thyroïdienne contrôlée de façon appropriée (TSH et T4).

Un bilan hématologique devra être répété à la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine et un bilan biochimique devra être réalisé à la 4<sup>ème</sup> semaine. D'autres examens pourront être réalisés périodiquement pendant le traitement (notamment la surveillance de la glycémie).

Dans les essais cliniques, le traitement par Pegasys s'est accompagné d'une diminution du nombre total de leucocytes et du NAPN, apparaissant habituellement dans les 2 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Par la suite, les diminutions progressives après 8 semaines de traitement étaient peu fréquentes. La diminution du NAPN s'est révélée réversible après réduction de la dose ou arrêt du traitement (voir rubrique 4.2). Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est retourné à des valeurs normales au bout de 8 semaines chez la majorité des patients et est revenu à sa valeur initiale après environ 16 semaines chez tous les patients.

Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'une diminution du nombre de plaquettes, qui revenait à sa valeur initiale durant la phase d'observation post-thérapeutique (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une modification de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

La survenue d'une anémie (hémoglobine <10 g/dl) a été observée à un pourcentage pouvant aller jusqu'à 15 % des patients atteints d'HCC et traités par Pegasys associé à la ribavirine dans les études cliniques. La fréquence dépend de la durée du traitement et de la dose de ribavirine (voir rubrique 4.8). Le risque de développer une anémie est plus élevé chez les femmes.

La prudence s'impose en cas d'administration de Pegasys en association avec d'autres agents myélosuppresseurs potentiels.

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

L'utilisation de Pegasys en association avec la ribavirine dans le traitement de l'HCC des patients en échec à un précédent traitement n'a pas été étudiée de façon adéquate chez les patients qui ont interrompu leur précédent traitement pour cause de réactions indésirables hématologiques. Les médecins envisageant un traitement chez ces patients doivent évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque d'un re-traitement.

#### Systeme endocrinien

Des anomalies de la fonction thyroïdienne ou l'aggravation d'anomalies thyroïdiennes préexistantes ont été rapportées lors de l'emploi des interférons alfa, y compris Pegasys. Avant d'instaurer le traitement par Pegasys, les taux de TSH et T4 doivent être dosés. Le traitement par Pegasys pourra être débuté ou poursuivi, si la TSH peut être normalisée par un traitement médicamenteux. La TSH doit être dosée en cours de traitement, si un patient développe des symptômes cliniques compatibles avec un dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8). Une hypoglycémie, une hyperglycémie et un diabète sucré ont été observés avec Pegasys (voir rubrique 4.8). Les patients présentant de tels

troubles qui ne peuvent pas être contrôlés efficacement par un traitement, ne doivent pas débiter un traitement par Pegasys seul ou en association avec la ribavirine. Les patients qui développent ces troubles au cours du traitement et qui ne peuvent pas être contrôlés par un traitement, doivent arrêter Pegasys ou l'association Pegasys/ribavirine.

#### Système cardiovasculaire

Des cas d'hypertension, d'arythmies supraventriculaires, d'insuffisances cardiaques congestives, de douleurs thoraciques et d'infarctus du myocarde ont été associés au traitement par interférons alfa, y compris Pegasys. En cas d'anomalies cardiaques préexistantes, il est conseillé de pratiquer un électrocardiogramme avant d'instaurer le traitement par Pegasys. Au moindre signe de détérioration cardiovasculaire, le traitement doit être interrompu ou arrêté. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire, l'anémie peut nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par la ribavirine (voir rubrique 4.2).

#### Fonction hépatique

Le traitement par Pegasys doit être arrêté chez les patients qui développent des signes de décompensation hépatique sous traitement. Des élévations de l'ALAT au-dessus de sa valeur initiale ont été observées chez des patients traités par Pegasys, y compris chez des patients avec réponse virologique. Lorsque l'élévation de l'ALAT est continue et cliniquement significative, malgré la réduction de la dose, ou lorsqu'elle s'accompagne d'une augmentation de la bilirubine directe, le traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.8).

A la différence de l'HCC, les exacerbations de la maladie lors du traitement d'une HCB ne sont pas rares et se caractérisent par des élévations transitoires et potentiellement significatives des transaminases. Lors des essais cliniques dans l'hépatite chronique B, les élévations prononcées des transaminases se sont accompagnées de légères modifications des autres paramètres de la fonction hépatique, sans survenue d'une décompensation hépatique. Dans environ la moitié des cas d'élévation de l'ALAT dépassant 10 x LNS, la dose de Pegasys a été réduite ou le traitement interrompu jusqu'à amélioration du taux de l'ALAT ; dans les autres cas, le traitement a été poursuivi sans modification. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique a été recommandée dans tous les cas.

#### Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës (c.à.d. urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont rarement été observées pendant le traitement par interféron alfa. Si cela venait à se produire, le traitement doit être interrompu et un traitement médical approprié immédiatement instauré. Pour des éruptions cutanées transitoires, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement.

#### Maladies auto-immunes

L'apparition d'auto-anticorps et d'affections auto-immunes a été rapportée sous traitement par les interférons alfa ; les patients prédisposés aux affections auto-immunes peuvent être exposés à un risque plus élevé. Les patients présentant des signes ou symptômes compatibles avec une affection auto-immune doivent être évalués avec soin et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par interféron doit être réévalué (voir aussi *Système endocrinien* aux rubriques 4.4 et 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'HCC traités par interféron. Ce syndrome est un trouble inflammatoire granulomateux affectant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si un syndrome de VKH est suspecté, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement par corticoïdes envisagé (voir rubrique 4.8).

#### Fièvre / infections

Si la fièvre peut être associée au syndrome pseudo-grippal fréquemment rapporté sous traitement par interféron, d'autres causes de fièvre persistante, notamment les infections graves (bactériennes, virales ou fongiques) doivent être recherchées, en particulier chez les patients présentant une neutropénie. Des infections graves (bactériennes, virales, fongiques) et des cas de septicémie ont été rapportés au cours de traitement avec des interférons alfa dont Pegasys. Un traitement anti-infectieux approprié doit être immédiatement instauré et un arrêt du traitement doit être envisagé.

### Modifications oculaires

Des rétinopathies incluant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, des névrites optiques et une occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportées dans de rares cas avec Pegasys. Tous les patients doivent être soumis à un examen ophtalmologique initial. Tout patient se plaignant d'une baisse ou d'une perte de la vision doit être immédiatement soumis à un examen ophtalmologique complet. Les patients enfants, adolescents et adultes présentant des troubles ophtalmologiques préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent être soumis à des examens ophtalmologiques réguliers durant le traitement par Pegasys. Le traitement par Pegasys doit être interrompu en cas de survenue de nouveaux cas ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.

### Modifications pulmonaires

Des symptômes pulmonaires incluant dyspnée, infiltrats pulmonaires, pneumonie et pneumopathie, ont été rapportés sous traitement par Pegasys. En cas d'altération de la fonction pulmonaire ou de présence d'infiltrats pulmonaires persistants ou inexplicables, le traitement doit être arrêté.

### Affections de la peau

L'utilisation des interférons alfa s'est accompagnée de l'exacerbation ou de l'apparition d'un psoriasis et d'une sarcoïdose. Pegasys doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un psoriasis, et en cas d'apparition ou d'aggravation de lésions psoriasiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

### Transplantation

La tolérance et l'efficacité de Pegasys et de la ribavirine n'ont pas été établies chez les patients transplantés du foie ou d'autres organes. Des rejets de greffe de foie et de rein ont été rapportés avec Pegasys, seul ou en association avec la ribavirine.

### Patients co-infectés par le VIH et le VHC

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque médicament antirétroviral administré conjointement au traitement de l'hépatite C afin de connaître et prendre en charge la toxicité spécifique de chaque produit ainsi que la potentielle accumulation des toxicités liée à l'utilisation concomitante de Pegasys en monothérapie ou en association à la ribavirine. Dans l'étude NR15961, l'incidence de pancréatite et/ou d'acidose lactique était de 3 % (12/398) chez les patients traités conjointement par stavudine et interféron associé ou non à la ribavirine.

Les patients co-infectés par le VIH et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer une acidose lactique. L'adjonction de Pegasys et de la ribavirine à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (voir le RCP de la ribavirine).

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent également présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et leur pronostic vital peut être menacé, lorsqu'ils sont traités par la ribavirine en association avec les interférons, y compris Pegasys. Chez ces patients co-infectés et atteints de cirrhose, les paramètres à l'initiation du traitement pouvant être associés à une décompensation hépatique sont les suivants : élévation de la bilirubinémie, diminution du taux d'hémoglobine, élévation des phosphatases alcalines, diminution des plaquettes et traitement par la didanosine (ddI).

L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.5).

Pendant le traitement, les patients co-infectés doivent être étroitement surveillés sur les signes et symptômes d'une décompensation hépatique (notamment ascite, encéphalopathie, varices œsophagiennes hémorragiques, altération de la fonction hépatique ; par exemple, score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7). L'évaluation du score de Child-Pugh peut être perturbée par des facteurs liés au traitement (élévation de la bilirubine indirecte, diminution de l'albumine) et qui ne sont pas forcément attribuables à une décompensation hépatique. Le traitement par Pegasys doit être arrêté immédiatement en cas de décompensation hépatique.

Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC dont le nombre de CD4 est inférieur à 200/ml sont limitées. Une attention particulière est donc recommandée lors du traitement de patients ayant un faible taux de CD4.

#### Affections dentaires et parodontales

Des affections dentaires et parodontales, pouvant entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant Pegasys en association avec la ribavirine. De plus, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la muqueuse buccale lors d'un traitement à long terme avec l'association Pegasys/ribavirine. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il leur est recommandé par la suite de se rincer soigneusement la bouche.

#### Utilisation de peginterféron en monothérapie comme traitement à visée d'entretien à long terme (utilisation non approuvée)

Dans une étude américaine (HALT-C) contrôlée randomisée chez des patients non répondeurs infectés par le VHC, présentant différents degrés de fibrose et traités pendant 3,5 ans par Pegasys en monothérapie 90 microgrammes une fois par semaine, aucune réduction significative du taux de progression de la fibrose ou de la survenue d'événements cliniques associés n'a été observée.

#### Excipient :

Pegasys contient de l'alcool benzylique. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

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

L'administration de Pegasys, à la posologie de 180 microgrammes une fois par semaine, pendant 4 semaines, à des sujets sains de sexe masculin, n'a montré aucun effet sur les profils pharmacocinétiques de la méphénytoïne, de la dapsone, de la débrisoquine et du tolbutamide, suggérant que Pegasys est sans effet sur l'activité métabolique *in vivo* des isoenzymes 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450.

Dans la même étude, une augmentation de 25 % de l'aire sous la courbe (ASC) de la théophylline (marqueur de l'activité du cytochrome P450 1A2) a été observée, démontrant que Pegasys est un inhibiteur de l'activité du cytochrome P450 1A2. La théophyllinémie doit être surveillée et la posologie de la théophylline adaptée de façon appropriée chez les patients recevant simultanément de la théophylline et Pegasys. L'interaction entre la théophylline et Pegasys est probablement maximale après plus de 4 semaines de traitement par Pegasys.

#### Patients mono-infectés par le VHC et patients mono-infectés par le VHB

Dans une étude pharmacocinétique réalisée chez 24 patients infectés par le VHC recevant de la méthadone en traitement d'entretien (dose médiane de 95 mg ; intervalle de 30 mg à 150 mg), l'addition d'un traitement par Pegasys 180 microgrammes par voie sous-cutanée une fois par semaine durant 4 semaines a été associée à une augmentation de 10 % à 15 % des concentrations moyennes de méthadone. La signification clinique de ce résultat n'est pas connue. Cependant, les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes de toxicité de la méthadone. En particulier chez les patients recevant une dose élevée de méthadone, le risque d'allongement de l'intervalle QTc doit être pris en compte.

La ribavirine, en ayant un effet inhibiteur sur l'inosine monophosphate déshydrogénase, peut interférer avec le métabolisme de l'azathioprine ce qui peut conduire à une accumulation de 6-méthylthioinosine monophosphate (6-MTIMP). Ceci a été associé à une myélotoxicité chez les patients traités par l'azathioprine. L'utilisation de peginterféron alfa-2a et de ribavirine en association avec l'azathioprine



doit être évitée. Dans les cas où le bénéfice de l'association de la ribavirine avec l'azathioprine justifie le risque potentiel, il est recommandé de surveiller étroitement les paramètres hématologiques durant l'association à l'azathioprine afin d'identifier les signes de myélotoxicité, lesquels imposeront l'arrêt de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Les résultats des sous-études pharmacocinétiques des essais pivots de phase III n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique entre la lamivudine et Pegasys chez des patients atteints d'hépatite chronique B ou entre Pegasys et la ribavirine chez des patients atteints d'hépatite chronique C.

Un essai clinique évaluant l'association de la telbivudine 600 mg une fois par jour avec l'interféron alfa-2a pégylé 180 microgrammes une fois par semaine par voie sous-cutanée pour le traitement de l'hépatite chronique B, montre que l'association est liée à un risque accru de survenue de neuropathie périphérique. Le mécanisme à l'origine de ces événements n'est pas connu. Par conséquent, l'association de la telbivudine avec d'autres interférons (pégylés ou standards) pourrait aussi entraîner un risque accru. De plus, le bénéfice de l'association de la telbivudine avec l'interféron alfa (pégylé ou standard) n'est actuellement pas établi. En conséquence, l'association de Pegasys avec la telbivudine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Patients co-infectés par le VIH et le VHC

Aucune manifestation apparente d'interaction médicamenteuse n'a été observée dans une sous-étude pharmacocinétique réalisée chez 47 patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant reçu 12 semaines de traitement. Cette étude était destinée à évaluer les effets de la ribavirine sur la phosphorylation intracellulaire de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (lamivudine et zidovudine ou lamivudine et stavudine). Toutefois, en raison d'une importante variabilité, les intervalles de confiance sont très larges. L'exposition plasmatique à la ribavirine n'a pas semblé être affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

L'administration concomitante de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Elle entraîne *in vitro* une augmentation de l'exposition à la didanosine ou à son métabolite actif (didéoxyadénosine 5'-triphosphate). Des cas d'insuffisance hépatique fatale, ainsi que de neuropathie périphérique, de pancréatite et d'hyperlactatémie symptomatique ou d'acidose lactique ont été rapportés lors de l'utilisation conjointe avec la ribavirine.

Une aggravation de l'anémie liée à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.4). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine dans un traitement par association d'antirétroviraux pré-existant. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant un antécédent d'anémie induite par la zidovudine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données concernant l'utilisation du peginterféron alfa-2a chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'interféron alfa-2a ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) et le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Pegasys ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ignore si le peginterféron alfa 2a ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

## Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par Peginterféron alfa-2a sur la fertilité féminine. Une prolongation du cycle menstruel a été observée après administration de peginterféron alfa-2a à des singes femelles (voir rubrique 5.3).

### *Utilisation avec la ribavirine*

Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Le traitement par la ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes. 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 Pegasys 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. Veuillez vous référer au RCP de la ribavirine.

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

Pegasys a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut recommander aux patients présentant des vertiges, une confusion, une somnolence ou une fatigue d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

#### *Hépatite chronique B chez des patients adultes*

Lors des essais cliniques de 48 semaines de traitement et 24 semaines de suivi, le profil de tolérance de Pegasys chez les patients atteints d'HCB a été similaire à celui observé chez les patients atteints d'HCC. A l'exception de la fièvre, la fréquence de la majorité des réactions indésirables rapportées a été nettement plus faible chez les patients atteints d'HCB traités par Pegasys en monothérapie comparé aux patients atteints d'HCC traités par Pegasys en monothérapie (voir tableau 9). Des effets indésirables sont survenus chez 88 % des patients traités par Pegasys, contre 53 % des patients traités par lamivudine seule, tandis que 6 % des patients traités par Pegasys et 4 % des patients traités par lamivudine ont présenté des effets indésirables graves au cours des essais cliniques. Des effets indésirables ou des anomalies biologiques ont conduit 5 % des patients à arrêter le traitement par Pegasys, tandis que moins de 1 % des patients du bras lamivudine seule ont arrêté le traitement pour ces raisons. Le pourcentage de patients cirrhotiques ayant arrêté le traitement a été similaire à celui observé dans la population globale dans chaque groupe de traitement.

#### *Hépatite chronique C chez des patients adultes*

La fréquence et la sévérité des principales réactions indésirables avec Pegasys sont similaires à celles rapportées avec l'interféron alfa-2a (voir tableau 9). Les réactions indésirables les plus fréquentes avec Pegasys 180 microgrammes étaient essentiellement légères à modérées et n'ont pas nécessité de modifier la dose, ni d'interrompre le traitement.

#### *Hépatite chronique C chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement*

Globalement, le profil de tolérance de Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement était similaire à celui des patients naïfs. Dans une étude clinique chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine, traités soit pendant 48 semaines, soit pendant 72 semaines, la fréquence d'arrêt du traitement par Pegasys et du traitement par la ribavirine pour cause d'effets indésirables ou d'anomalies biologiques était de 6 % et 7 %, respectivement dans les bras 48 semaines et de 12 % et 13 %, respectivement dans les bras 72 semaines. De façon similaire pour les patients avec une cirrhose ou évoluant vers une

cirrhose, la fréquence d'arrêt du traitement par Pegasys et du traitement par la ribavirine était plus élevée dans les bras traités pendant 72 semaines (13 % et 15 %) que dans les bras traités pendant 48 semaines (6 % et 6 %). Les patients qui ont arrêté un précédent traitement par interféron alfa-2b pégylé/ribavirine à cause d'une toxicité hématologique ont été exclus du recrutement dans cette étude.

Dans une autre étude clinique, des patients non-répondeurs avec une fibrose sévère ou une cirrhose (Score d'Ishak de 3 à 6) et une numération plaquettaire initiale basse de 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> ont été traités pendant 48 semaines. Les anomalies hématologiques observées pendant les 20 premières semaines de l'étude ont inclus : une anémie (26 % des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl), une neutropénie (30 % avaient un nombre absolu de neutrophiles < 750 cellules/mm<sup>3</sup>) et une thrombopénie (13 % avaient une numération plaquettaire < 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>) (voir rubrique 4.4).

#### Co-infection par l'hépatite chronique C et le VIH

Chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, le profil des effets indésirables cliniques de Pegasys, administré seul ou en association avec la ribavirine, a été similaire à celui enregistré chez des patients atteints d'une mono-infection par le VHC. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par Pegasys en association avec la ribavirine, d'autres effets indésirables ont été rapportés chez ≥ 1 % à ≤ 2 % des patients : hyperlactatémie/acidose lactique, grippe, pneumonie, troubles émotionnels, apathie, acouphènes, douleurs pharyngolaryngées, chéilite, lipodystrophie acquise et chromaturie. Le traitement par Pegasys a été associé à des diminutions du nombre absolu de CD4 dans les 4 premières semaines de traitement, sans entraîner de diminution du pourcentage de CD4. Cette diminution du nombre de CD4 a été réversible à la suite d'une diminution posologique ou de l'arrêt du traitement. Aucun impact négatif sur le contrôle de la virémie VIH n'a été observé pendant le traitement par Pegasys ou durant le suivi. Les données concernant la tolérance chez des patients co-infectés dont le nombre de CD4 est <200/μl sont limitées.

#### Tableau des effets indésirables

Le tableau 9 présente les effets indésirables rapportés avec Pegasys utilisé en monothérapie chez des patients adultes atteints d'HCB ou d'HCC et avec Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients atteints d'HCC.

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sont regroupés par fréquence comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Pour les effets indésirables spontanés rapportés après la commercialisation, la fréquence est 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 9: Effets indésirables rapportés avec Pegasys utilisé en monothérapie chez des patients atteints d'HCB ou d'HCC ou en association avec la ribavirine chez des patients atteints d'HCC au cours des essais cliniques et après la commercialisation**

Système/organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Bronchite, infection respiratoire haute, candidose orale, herpès, infections fongiques, bactériennes et virales	Pneumonie, infection cutanée	Endocardite, otite externe		Septicémie
Tumeurs bénignes et malignes			Néoplasme hépatique			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, anémie, lymphadénopathie		Pancytopénie	Anémie aplasique	Erythroblastopénie

Système/organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Sarcoïdose, thyroidite	Anaphylaxie, lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde	Purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique	Rejet de greffe de foie et de rein, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie, hyperthyroïdie	Diabète	Acidocétose diabétique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		Déshydratation			
Affections psychiatriques	Dépression*, anxiété, insomnie*	Agressivité, altération de l'humeur, troubles de l'affect, , nervosité, diminution de la libido	Idées suicidaires, hallucinations	Suicide, trouble psychotique		Manie, troubles bipolaires, idées d'homicide
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges*, difficultés de concentration	Syncope, migraine, troubles de la mémoire, faiblesse, hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, cauchemars, somnolence	Neuropathie périphérique	Coma, convulsions, paralysie faciale		Ischémie cérébrale
Affections oculaires		Vision floue, douleur oculaire, inflammation oculaire, xérophtalmie	Hémorragie rétinienne	Neuropathie optique, œdème papillaire, trouble vasculaire rétinien, rétinopathie, ulcère de la cornée	Perte de la vision	Décollement séreux de la rétine
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges, otalgie	Perte de l'audition			
Affections cardiaques		Tachycardie, œdème périphérique, palpitations		Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, angor, arythmie, fibrillation auriculaire, péricardite, tachycardie supraventriculaire		
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices	Hypertension	Hémorragie cérébrale vascularite		Ischémie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux	Dyspnée d'effort, épistaxis, rhinopharyngite, congestion des sinus, congestion nasale, rhinite, angine	Râles sibilants	Pneumopathie interstitielle (y compris des cas d'issue fatale), embolie pulmonaire		Hypertension artérielle pulmonaire <sup>§</sup>

Système/organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, nausées*, douleurs abdominales*	Vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, gingivorragie, glossite, stomatite, flatulences, sécheresse de la bouche	Hémorragie digestive	Ulcère gastro-duodéal, pancréatite		Colite ischémique, pigmentation de la langue
Affections hépato-biliaires			Dysfonction hépatique	Insuffisance hépatique, cholangite, stéatose hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, dermatite, prurit, sécheresse cutanée	Psoriasis, urticaire, eczéma, rash, hypersudation, trouble cutané, réaction de photosensibilité, sueurs nocturnes			Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angioedème, érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies, arthralgies	Lombalgie, arthrite, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, cervicalgie, douleur musculosquelettique, crampes musculaires		Myosite		Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale		
Affections des organes de reproduction et du sein		Impuissance				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, frissons*, douleur*, asthénie, fatigue, réaction au point d'injection*, irritabilité*	Douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, malaise, léthargie, bouffées de chaleur, soif				
Investigations		Perte de poids				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				Surdosage		

\*Ces réactions indésirables étaient fréquentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) chez les patients atteints d'hépatite chronique B traités par Pegasys en monothérapie.

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

### Description d'effets indésirables particuliers

#### *Hypertension artérielle pulmonaire*

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.

#### *Constantes biologiques*

Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'anomalies biologiques : élévation de l'ALAT, élévation de la bilirubine, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphorémie), hyperglycémie, hypoglycémie et hypertriglycémie (voir rubrique 4.4). Sous traitement par Pegasys en monothérapie ou en association avec la ribavirine, jusqu'à 2 % des patients ont présenté des élévations de l'ALAT qui ont conduit à une modification de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Le traitement par Pegasys s'est accompagné de diminutions des paramètres hématologiques (leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie et taux d'hémoglobine), qui s'amélioraient généralement après adaptation de la dose et revenaient aux valeurs avant traitement dans les 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une neutropénie modérée (NAPN : 749 – 500 x 10<sup>6</sup>/l) et sévère (NAPN : <500 x 10<sup>6</sup>/l) ont été observées respectivement chez 24 % (216/887) et 5 % (41/887) des patients recevant l'association Pegasys 180 microgrammes et 1000/1200 mg de ribavirine pendant 48 semaines.

#### *Anticorps anti-interféron*

1-5 % des patients traités par Pegasys ont développé des anticorps neutralisants anti-interféron. Comme avec d'autres interférons, l'incidence des anticorps neutralisants anti-interféron a été plus élevée chez les patients atteints d'HCB. Cependant ce phénomène n'a pas été corrélé avec une absence de réponse thérapeutique dans aucune des deux pathologies.

#### *Fonction thyroïdienne*

Le traitement par Pegasys s'est accompagné d'anomalies cliniquement significatives des paramètres de la fonction thyroïdienne nécessitant une prise en charge médicale (voir rubrique 4.4). Les fréquences observées (4,9 %) chez les patients recevant Pegasys/ribavirine (NV15801) sont similaires à celles observées avec les autres interférons.

#### *Constantes biologiques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC*

Bien que les troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) aient été plus fréquents chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, la majorité d'entre eux a pu être contrôlé par une modification posologique et/ou l'administration de facteurs de croissance. Ces troubles n'ont que rarement imposé un arrêt prématuré du traitement. Parmi les patients recevant Pegasys seul et en association avec la ribavirine, on a observé une diminution du NAPN en-dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> chez respectivement 13 % et 11 %, une diminution des plaquettes en-dessous de 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> chez respectivement 10 % et 8 % et une anémie (hémoglobine <10 g/dl) chez respectivement 7 % et 14 % des patients.

#### Population pédiatrique

##### *Hépatite chronique B*

Dans un essai clinique (YV25718) conduit chez 111 patients pédiatriques (âgés de 3 à 17 ans) traités par Pegasys pendant 48 semaines, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes atteints d'HCB et chez les patients pédiatriques atteints d'HCC.

A la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement de l'étude YV25718, les variations moyennes par rapport à leurs valeurs initiales des scores z de la taille et du poids en fonction de l'âge étaient respectivement de -0,07 et -0,21 (respectivement n=108 et n=106) chez les patients traités par Pegasys comparé à -0,01 et -0,08 (n= 47 chacun) chez les patients non traités. A la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement par Pegasys, une diminution de la taille et du poids d'au moins 15 percentiles sur les courbes de croissance normales a été observée chez 6% des patients pour la taille et 11% des patients pour le poids, alors que dans le groupe de patients non traités elle était de 2% des patients pour la taille et 9% des patients pour le poids. Aucune donnée n'est disponible sur le suivi à long terme post-traitement de ces patients (voir rubrique 4.4).

## *Hépatite chronique C*

Dans un essai clinique conduit chez 114 patients (âgés de 5 à 17 ans) traités par Pegasys seul ou en association avec la ribavirine (voir rubrique 5.1), des modifications de la dose ont été nécessaires chez environ un tiers des patients, le plus souvent en raison d'une neutropénie ou d'une anémie. D'une manière générale, le profil de tolérance observé chez ces patients pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. Dans l'étude pédiatrique, les événements indésirables les plus fréquents chez les patients traités jusqu'à 48 semaines par l'association Pegasys et ribavirine ont été les suivants : syndrome pseudo-grippal (91 %), céphalées (64 %), trouble gastro-intestinal (56 %) et réaction au point d'injection (45 %). La liste complète des événements indésirables rapportés dans ce groupe de traitement (n=55) est présentée dans le tableau 10. Sept patients traités pendant 48 semaines par l'association Pegasys et ribavirine ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable (dépression, évaluation psychiatrique anormale, cécité transitoire, exsudats rétinien, hyperglycémie, diabète de type 1 et anémie). La plupart des événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été d'intensité légère ou modérée. Des événements indésirables sévères ont été rapportés chez 2 patients du groupe traité par l'association Pegasys et ribavirine (hyperglycémie et cholecystectomie).

Une inhibition de la croissance a été observée chez les enfants (voir rubrique 4.4). Les enfants traités par l'association Pegasys plus ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondérale après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales. Les percentiles de poids et de taille des patients ont diminué au cours du traitement par rapport à la population normale. A la fin du suivi de 2 ans après l'arrêt du traitement, la plupart des patients étaient revenus aux percentiles initiaux des courbes de croissance normales pour le poids et la taille (le percentile moyen du poids était de 64 % initialement et 60 % 2 ans après le traitement ; le percentile moyen de la taille était de 54 % initialement et de 56 % 2 ans après le traitement). A la fin du traitement, 43 % des patients présentaient une diminution d'au moins 15 percentiles du poids et 25 % (13 sur 53) présentaient une diminution d'au moins 15 percentiles de la taille sur les courbes de croissance normales. Deux ans après l'arrêt du traitement, 16 % (6 sur 38) des patients présentaient toujours une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de poids initiale et 11 % (4 sur 38) une diminution d'au moins 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille initiale.

55 % des sujets ayant terminé l'étude d'origine (21 sur 38) ont été inclus dans le suivi à long terme jusqu'à 6 ans après le traitement. L'étude a démontré que le rétablissement de la croissance, après-traitement, constaté 2 ans après le traitement s'est maintenu jusqu'à 6 ans après le traitement. Les quelques sujets ayant présenté 2 ans après le traitement une diminution de plus de 15 percentiles par rapport à leur courbe de taille à l'état initial sont revenus aux percentiles de taille comparables à l'état initial 6 ans après le traitement ou un autre facteur causal à leur retard de croissance, non lié au traitement, a été identifié. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure que l'inhibition de la croissance liée à l'exposition à Pegasys est toujours réversible.

**Tableau 10: Effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique infectée par le VHC et traitée par Pegasys plus ribavirine dans l'étude NV17424**

Systeme/organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Mononucléose, pharyngite à streptocoque, grippe, gastroentérite virale, candidose, gastroentérite, abcès dentaire, orgelet, infection des voies urinaires, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hyperglycémie, diabète sucré de type 1
Affections psychiatriques	Insomnie	Dépression, anxiété, hallucinations, comportement anormal, agressivité, accès de colère, déficit de l'attention / hyperactivité
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements, perturbation de l'attention, migraines
Affections oculaires		Cécité transitoire, exsudats rétinien, trouble visuel, irritation oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Otalgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale haute, stomatite, nausée, aphte, troubles buccaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, alopecie	Gonflement du visage, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculosquelettique	Douleur dorsale, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, incontinence, troubles des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein		Pertes vaginales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal, réaction au site d'injection, irritabilité, fatigue	Fièvre, hématome au site d'injection, douleur
Investigations		Evaluation psychiatrique anormale
Procédures médicales et chirurgicales		Extraction dentaire, cholécystectomie
Caractéristiques socio-environnementales		Problèmes d'éducation

#### *Valeurs biologiques*

Les baisses de l'hémoglobine, des neutrophiles, des plaquettes ou l'élévation des ALAT peuvent nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2). La plupart des anomalies biologiques observées au cours de l'essai clinique sont revenues aux valeurs initiales peu de temps après l'arrêt 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

Des surdosages allant d'une injection quotidienne deux jours de suite (au lieu d'une injection hebdomadaire) jusqu'à des injections quotidiennes pendant 1 semaine (c'est à dire 1260 microgrammes/semaine) ont été rapportés. Aucun de ces patients n'a éprouvé d'événements inhabituels, graves ou limitant le traitement. Des doses hebdomadaires atteignant respectivement 540 et 630 microgrammes ont été administrées respectivement lors d'essais cliniques dans le cancer du rein et dans la leucémie myéloïde chronique. Les manifestations toxiques dose-limitantes étaient la fatigue, les élévations des enzymes hépatiques, la neutropénie et la thrombopénie, ce qui est habituel pour un traitement par interféron.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent immunostimulant/ interférons ; code ATC : L03A B11

#### Mécanisme d'action

La conjugaison du PEG (bis-monométhoxy polyéthylène glycol) avec l'interféron alfa-2a donne un interféron alfa-2a pégylé (Pegasys). *In vitro*, Pegasys possède les activités antivirales et antiprolifératives qui sont caractéristiques de l'interféron alfa-2a.

L'interféron alfa-2a est conjugué au bis-[monométhoxy polyéthylène glycol] avec un degré de substitution d'une mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est de l'ordre de 60.000 dont la fraction protéique représente environ 20.000.

#### Effets pharmacodynamiques

Chez les patients répondeurs atteints d'hépatite C, traités par Pegasys 180 microgrammes, les taux d'ARN du VHC baissent selon une courbe biphasique. La première phase de déclin se produit dans les 24 à 36 heures qui suivent la première dose de Pegasys et elle est suivie d'une seconde phase de déclin qui se prolonge sur les 4 à 16 semaines suivantes chez les patients qui obtiennent une réponse prolongée. La ribavirine n'a pas eu d'effet significatif sur la cinétique virale initiale au cours des premières 4 à 6 semaines chez les patients traités par l'association de ribavirine et d'interféron alfa-2a pégylé ou d'interféron alfa.

#### Efficacité et tolérance

##### *Hépatite chronique B*

#### Valeur prédictive de la réponse

Une méta-analyse de 9 études cliniques portant sur Pegasys (n = 1 423) chez des patients atteints d'HCB AgHBe positif et AgHBe négatif a démontré que les taux d'AgHBs et d'ADN du VHB à la semaine 12 du traitement sont prédictifs du résultat final du traitement à la semaine 24 post-traitement dans certains génotypes. Les performances de ces biomarqueurs sont présentées dans le Tableau 11. Il n'a pas pu être identifié de biomarqueur individuel avec une valeur seuil présentant à la fois l'ensemble des performances (valeur prédictive négative [VPN], sensibilité, spécificité) et des commodités pratiques (simplicité, praticité). L'opportunité d'un arrêt précoce du traitement doit être évaluée en fonction de la situation clinique.

Pour les patients AgHBe+ infectés par le VHB de génotype B et C, un taux d'AgHBs >20 000 UI/ml ou d'ADN du VHB >8 log<sub>10</sub> UI/ml à la semaine 12 suivant le début du traitement est associé à une probabilité élevée de ne pas obtenir une séroconversion AgHBe et un taux d'ADN du VHB

<2 000 UI/ml à la semaine 24 post-traitement (VPN >90 %). Pour le VHB de génotype A et D, la taille des sous-groupes était insuffisante pour être analysée.

Pour les patients AgHBe- infectés par le VHB de génotype D, un taux d'AgHBs >20 000 UI/ml ou d'ADN du VHB >6,5 log<sub>10</sub> UI/ml à la semaine 12 suivant le début du traitement est associé à une probabilité élevée de ne pas obtenir un taux d'ADN du VHB <2 000 UI/ml et une normalisation des ALAT à la semaine 24 post-traitement. La taille du sous-groupe de patients infectés par le VHB de génotype A était insuffisante pour être analysée. Aucun biomarqueur avec des performances acceptables n'a pu être identifié pour les patients AgHBe- infectés par le VHB de génotype B ou C.

D'autres biomarqueurs sous traitement ayant fait l'objet d'une publication, prédictifs du résultat final du traitement par Pegasys peuvent être envisagés.

**Tableau 11 : Performances des biomarqueurs individuels à la semaine 12 de traitement chez des patients atteints d'HCB AgHBe positif et AgHBe négatif selon le génotype**

Génotype	Valeur seuil (UI/ml)	VPN	Sensibilité	Spécificité
<b>AgHBe<sup>(a)</sup></b>				
B	AgHBs >20 000	0,93	0,96	0,23
	ADN du VHB >8 log <sub>10</sub>	0,90	0,94	0,26
C	AgHBs >20 000	0,96	0,97	0,22
	ADN du VHB >8 log <sub>10</sub>	0,98	0,98	0,19
<b>AgHBe<sup>(a)</sup></b>				
D	AgHBs >20 000	0,91	0,94	0,16
	ADN du VHB >6,5 log <sub>10</sub>	1,00	1,00	0,11

VPN= valeur prédictive négative ; Sensibilité = % de tous les répondeurs ne satisfaisant pas aux règles d'arrêt ;

Spécificité : % de tous les non-répondeurs satisfaisant aux règles d'arrêt

(a) La réponse au traitement pour les patients AgHBe+ était définie par une séroconversion AgHBe (définie comme une perte de l'AgHBe et la présence d'anticorps anti-HBe) + un taux d'ADN du VHB <2 000 UI/ml à 6 mois post-traitement et la réponse au traitement pour les patients AgHBe- était définie par un taux d'ADN du VHB <2 000 UI/ml + une normalisation des ALAT à 6 mois post-traitement

Tous les essais cliniques ont inclus des patients atteints d'HCB, présentant une répllication virale active, quantifiée par la mesure de l'ADN du VHB, des taux élevés d'ALAT et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. L'étude WV16240 a inclus des patients AgHBe+, alors que l'étude WV16241 a inclus des patients AgHBe- et anticorps anti-HBe+. Dans les deux études, le traitement a duré 48 semaines avec un suivi sans traitement de 24 semaines. Les deux études ont comparé l'association Pegasys plus placebo à l'association Pegasys plus lamivudine et à la lamivudine seule. Aucun patient co-infecté par le VHB et le VIH n'a été inclus dans ces essais.

Le tableau 12 présente les taux de réponse obtenus à la fin du suivi pour les deux études. Dans l'étude WV16240, les critères principaux d'efficacité étaient la séroconversion AgHBe et un taux d'ADN du VHB inférieur à 10<sup>5</sup> copies/ml. Dans l'étude WV16241, les critères principaux d'efficacité étaient la normalisation des ALAT et un taux d'ADN du VHB inférieur à 2 x 10<sup>4</sup> copies/ml. L'ADN du VHB a été mesuré par le test COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limite de détection : 200 copies/ml).

Un total de 283/1351 (21 %) patients avait une fibrose sévère ou une cirrhose, 85/1351 (6 %) avaient une cirrhose. Il n'y a pas eu de différence en terme de taux de réponse entre ces patients et ceux qui n'avaient pas de fibrose sévère ou de cirrhose.

**Tableau 12 : Réponses sérologiques, virologiques et biochimiques chez des patients atteints d'hépatite chronique B**

Réponse	AgHBe+ Etude WV16240			AgHBe- et anticorps anti-HBe+ Etude WV16241		
	Pegasys 180 µg & placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg & lamivudine 100 mg (N = 271)	Lamivudine 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg & placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg & lamivudine 100 mg (N = 179)	Lamivudine 100 mg (N = 181)
Séroconversion AgHBe	32 % <sup>#</sup>	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Réponse ADN VHB*	32 % <sup>#</sup>	34 %	22 %	43 % <sup>#</sup>	44 %	29 %
Normalisation ALAT	41 % <sup>#</sup>	39 %	28 %	59 % <sup>#</sup>	60 %	44 %
Séroconversion AgHBs	3 % <sup>#</sup>	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

\*Pour les patients AgHBe+ : ADN du VHB <10<sup>5</sup> copies/ml

Pour les patients AgHBe- et anticorps anti-HBe+ : ADN du VHB <2 x 10<sup>4</sup> copies/ml

<sup>#</sup>valeur de p (par rapport à la lamivudine) ≤0,01 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

La réponse histologique a été similaire dans les trois groupes dans chacune des 2 études; toutefois, les patients ayant une réponse maintenue 24 semaines après l'arrêt du traitement ont eu significativement plus de chance de présenter une amélioration histologique.

Tous les patients ayant terminé les études de phase III pouvaient être inclus dans une étude de suivi à long terme (WV16866). Chez les patients inclus dans l'étude de suivi à long terme et ayant reçu Pegasys en monothérapie dans l'étude WV16240, le taux de séroconversion prolongée AgHBe, 12 mois après l'arrêt du traitement, était de 48 % (73/153). Chez les patients ayant reçu Pegasys en monothérapie dans l'étude WV16241, les taux de réponses virologique et biochimique 12 mois après l'arrêt du traitement étaient respectivement de 42 % (41/97) pour l'ADN du VHB et de 59 % (58/99) pour la normalisation des ALAT.

### *Hépatite chronique C*

#### *Valeur prédictive de la réponse*

Veuillez vous référer au chapitre 4.2, Tableau 2.

#### *Dose-réponse en monothérapie*

Dans une comparaison directe avec la dose de 90 microgrammes, la dose de 180 microgrammes a été associée à une réponse virologique prolongée supérieure chez les patients cirrhotiques, cependant dans une étude chez les patients non-cirrhotiques des résultats similaires ont été obtenus avec le 135 microgrammes et le 180 microgrammes.

#### *Résumé des essais cliniques chez les patients adultes naïfs*

Dans tous les essais cliniques, les patients inclus n'avaient jamais été traités par interféron et présentaient une HCC confirmée par des taux sériques d'ARN du VHC détectables, des taux d'ALAT élevés (à l'exception de l'étude NR16071) et une biopsie hépatique compatible avec une hépatite chronique. L'étude NV15495 a inclus exclusivement des patients présentant un diagnostic histologique de cirrhose (environ 80 %) ou de pré-cirrhose (environ 20 %). L'étude NR15961 n'a porté que sur des patients co-infectés par le VIH et le VHC (voir Tableau 21). Ces patients présentaient une infection VIH stable et un nombre moyen de CD4 de 500/ml.

Les schémas thérapeutiques, la durée du traitement et les réponses virologiques des patients atteints d'une mono-infection par le VHC ou d'une co-infection par le VIH et le VHC sont présentés respectivement dans les tableaux 13, 14, 15 et 21. La réponse virologique est définie par la non-détection d'ARN du VHC avec le test COBAS AMPLICOR<sup>®</sup> VHC, version 2.0 (limite de détection

100 copies/ml, soit l'équivalent de 50 Unités Internationales/ml) et la réponse prolongée est représentée par la non-détection d'ARN du VHC approximativement 6 mois après la fin du traitement.

**Tableau 13: Réponses virologiques chez des patients atteints d'HCC**

	Pegasys en monothérapie				Pegasys en association		
	Patients non-cirrhotiques et cirrhotiques		Patients cirrhotiques		Patients non-cirrhotiques et cirrhotiques		
	Etude NV15496 + NV15497 + NV15801		Etude NV15495		Etude NV15942	Etude NV15801	
	Pegasys 180 µg	Interféron alfa-2a 6 MUI/ 3 MUI & 3 MUI	Pegasys 180 µg	Interféron alfa-2a 3 MUI	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg	Interféron alfa-2b 3 MUI & Ribavirine 1000/1200 mg
	(N=701) 48 semaines	(N=478) 48 semaines	(N=87) 48 semaines	(N=88) 48 semaines	(N=436) 48 semaines	(N=453) 48 semaines	(N=444) 48 semaines
Réponse à la fin du traitement	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Réponse prolongée tous génotypes	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

\* L'intervalle de confiance à 95 % est de 11 % à 33 %

p = 0,001 (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)

\*\* L'intervalle de confiance à 95 % est de 3 % à 16 %

p = 0,003 (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Les réponses virologiques des patients mono-infectés par le VHC traités par Pegasys en association avec la ribavirine, en fonction du génotype et de la charge virale initiale, et en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique rapide à la semaine 4, sont présentées respectivement dans le tableau 14 et dans le tableau 15. Les résultats de l'étude NV15942 justifient la recommandation d'un traitement en fonction du génotype, de la charge virale initiale et de la réponse virologique à la semaine 4 (voir Tableaux 1, 14 et 15).

En général, les différents schémas thérapeutiques n'ont pas été influencés par l'existence ou non d'une cirrhose ; par conséquent les recommandations de traitement pour les génotypes 1, 2 ou 3 sont indépendantes de cette caractéristique initiale.

**Tableau 14 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients atteints d'HCC**

	Etude NV15942				Etude NV15801	
	Pegasys 180 µg  & <b>Ribavirine</b> 800 mg  24 semaines	Pegasys 180 µg  & <b>Ribavirine</b> 1000/1200 mg  24 semaines	Pegasys 180 µg  & <b>Ribavirine</b> 800 mg  48 semaines	Pegasys 180 µg  & <b>Ribavirine</b> 1000/1200 mg  48 semaines	Pegasys 180 µg  & <b>Ribavirine</b> 1000/1200 mg  48 semaines	<b>Interféron alfa-2b</b> 3 MUI & <b>Ribavirine</b> 1000/1200 mg  48 semaines
<b>Génotype 1</b>	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	<b>52 %</b> (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Charge virale faible	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	<b>65 %</b> (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Charge virale élevée	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	<b>47 %</b> (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
<b>Génotype 2/3</b>	<b>84 %</b> (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Charge virale faible	<b>85 %</b> (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Charge virale élevée	<b>84 %</b> (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
<b>Génotype 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Charge virale faible :  $\leq$  800 000 UI/ml

Charge virale élevée :  $>$  800 000 UI/ml

\* Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines versus Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg pendant 48 semaines :

Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 1,52 (1,07 à 2,17), p = 0,020 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

\* Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 48 semaines versus Pegasys 180 µg + ribavirine 1000/1200 mg pendant 24 semaines :

Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,12 (1,30 à 3,46), p = 0,002 (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

La possibilité d'envisager une durée plus courte de traitement de 24 semaines chez les patients de génotype 1 et 4 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique rapide prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans les études NV15942 et ML17131 (voir Tableau 15).

**Tableau 15 : Réponse virologique prolongée en fonction d'une réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 1 et 4 après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients atteints d'HCC**

	Etude NV15942		Etude ML17131
	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines
<b>Génotype 1 avec RVR</b>	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Charge virale faible	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Charge virale élevée	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
<b>Génotype 1 sans RVR</b>	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Charge virale faible	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Charge virale élevée	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
<b>Génotype 4 avec RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
<b>Génotype 4 sans RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Charge virale faible : £ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

RVR = réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à semaine 4 et ARN du VHC indétectable à semaine 24

Bien que limitées, les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 24 semaines peut être associée à un risque plus élevé de rechute (voir Tableau 16).

**Tableau 16 : Rechute de la réponse virologique à la fin du traitement chez la population présentant une réponse virologique rapide**

	Etude NV15942		Etude NV15801
	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 semaines	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
<b>Génotype 1 avec RVR</b>	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Charge virale faible	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Charge virale élevée	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
<b>Génotype 4 avec RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

La possibilité de raccourcir la durée de traitement à 16 semaines chez les patients de génotype 2 ou 3 a été étudiée en fonction d'une réponse virologique prolongée obtenue chez des patients avec réponse virologique rapide à la semaine 4 dans l'étude NV17317 (voir Tableau 17).

Dans l'étude NV17317, chez les patients infectés par un génotype viral 2 ou 3, tous les patients ont reçu Pegasys 180 µg une fois par semaine en sous cutanée et une dose de ribavirine de 800 mg et ont été randomisés pour une durée de traitement de 16 ou 24 semaines. La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines a été plus faible (65 %) que celle obtenue avec un traitement de 24 semaines (76 %) (p<0,0001).

La réponse virologique prolongée obtenue avec un traitement de 16 semaines et un traitement de 24 semaines a également été examinée au cours d'une analyse rétrospective dans un sous-groupe de patients qui avaient une charge virale initiale faible et dont le taux d'ARN du VHC était négatif à la semaine 4 (voir Tableau 17).

**Tableau 17 : Réponse virologique prolongée globale et en fonction de la réponse virologique rapide à la semaine 4 pour les génotypes 2 ou 3 après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients atteints d'HCC**

Etude NV17317				
	Pegasys 180 µg & Ribavirine 800 mg <b>16 semaines</b>	Pegasys 180 µg & Ribavirine 800 mg <b>24 semaines</b>	Différence entre les traitements Intervalle de confiance à 95 %	p
<b>Génotype 2 ou 3</b>	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]	P<0,0001
<b>Génotype 2 ou 3 avec RVR</b>	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	P=0,0006
Charge virale faible	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	P=0,11
Charge virale élevée	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	P=0,002

Charge virale faible : £ 800 000 UI/ml ; Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml  
RVR= réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à la semaine 4

On ne sait pas actuellement si une posologie plus élevée de ribavirine (ex : 1000/1200 mg/jour selon le poids) conduit à des taux de réponse virologique prolongée plus élevés qu'une posologie de 800 mg/jour, lorsque la durée du traitement est réduite à 16 semaines.

Les données indiquent qu'une durée plus courte de traitement de 16 semaines est associée à un risque plus élevé de rechute (voir Tableau 18).

**Tableau 18 : Rechute de la réponse virologique après la fin du traitement chez les patients de génotype 2 ou 3 avec une réponse virologique rapide**

Etude NV17317				
	Pegasys 180 µg & Ribavirine 800 mg <b>16 semaines</b>	Pegasys 180 µg & Ribavirine 800 mg <b>24 semaines</b>	Différence entre les traitements Intervalle de confiance à [95 %]	p
<b>Génotype 2 ou 3 avec RVR</b>	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	P<0,0001
Charge virale faible	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	P=0,04
Charge virale élevée	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	P=0,0002

Charge virale faible : £ 800 000 UI/ml ; Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml  
RVR= réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable) à la semaine 4

Pegasys a également démontré une efficacité supérieure par rapport à l'interféron alfa-2a en termes de réponse histologique, y compris chez les patients cirrhotiques et/ou les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

*Patients adultes ayant une hépatite chronique C non-répondeurs à un précédent traitement*

Dans l'étude MV17150, des patients qui étaient non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa-2b pegylé et ribavirine ont été randomisés dans quatre groupes différents de traitements :

- Pegasys 360 microgrammes/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 microgrammes/semaine pendant 60 semaines supplémentaires
- Pegasys 360 microgrammes/semaine pendant 12 semaines, suivi de 180 microgrammes/semaine pendant 36 semaines supplémentaires
- Pegasys 180 microgrammes/semaine pendant 72 semaines
- Pegasys 180 microgrammes/semaine pendant 48 semaines

Tous les patients ont reçu de la ribavirine (1000 ou 1200 mg/jour) en association avec Pegasys. Tous les bras de traitement comportaient un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse par régression multiple et l'analyse poolée des groupes de patients évaluant l'influence de la durée de traitement et l'utilisation d'une dose d'induction ont clairement identifié la durée de traitement de 72 semaines comme le facteur principal pour parvenir à une réponse virologique

prolongée. Les différents taux de réponse virologique prolongée (RVP) en fonction de la durée de traitement, des données démographiques et des meilleures réponses au traitement précédent sont présentés dans le Tableau 19.

**Tableau 19 : Réponse Virologique (RV) à la semaine 12 et Réponse Virologique Prolongée (RVP) chez les patients ayant présenté une Réponse Virologique à la semaine 12, après traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients non-répondeurs à un précédent traitement par Peginterféron alfa-2b et Ribavirine**

<b>Etude MV17150</b>			
	<b>Pegasys 360/180 ou 180 µg &amp; Ribavirine 1000/1200 mg 72 ou 48 semaines (N = 942) Patients avec RV à la semaine 12<sup>a</sup> (N = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 ou 180 µg &amp; Ribavirine 1000/1200 mg 72 semaines (N = 473) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12<sup>b</sup> (N = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 ou 180 µg &amp; Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines (N = 469) RVP chez les patients avec RV à la semaine 12<sup>b</sup> (N = 57)</b>
<b>Population totale</b>	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Charge virale faible	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Charge virale élevée	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
<b>Génotype 1/4</b>	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Charge virale faible	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Charge virale élevée	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
<b>Génotype 2/3</b>	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Charge virale faible	(2/5)	—	(1/2)
Charge virale élevée	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Statut cirrhotique</b>			
Cirrhose	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Absence de cirrhose	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
<b>Meilleure réponse durant un précédent traitement</b>			
Baisse de l'ARN du VHC <sup>3</sup> 2log <sub>10</sub>	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Baisse de l'ARN du VHC <2log <sub>10</sub>	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Meilleure réponse précédente manquante	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml, Charge virale faible : £ 800 000 UI/ml.

<sup>a</sup> Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte (ARN du VHC indétectable, <50 UI/ml) à la semaine 12 ont été considérés comme présentant une réponse virologique à la semaine 12. Les patients dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la semaine 12 ont été exclus de l'analyse.

<sup>b</sup> Les patients pour qui la suppression du virus a été atteinte à la semaine 12 mais dont les résultats d'ARN du VHC étaient manquants à la fin du suivi ont été considérés comme étant non-répondeurs.

Dans l'étude HALT-C, des patients ayant une HCC et une fibrose avancée ou une cirrhose non-répondeurs à un précédent traitement par interféron alfa ou interféron alfa pégylé en monothérapie ou en association avec la ribavirine ont été traités par Pegasys 180 microgrammes par semaine et par la ribavirine 1000/1200 mg par jour. Les patients qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable après 20 semaines de traitement ont poursuivi le traitement par Pegasys en association avec la ribavirine pour une durée totale de traitement de 48 semaines et ont ensuite été suivis 24 semaines



après la fin du traitement. La probabilité d'obtention d'une réponse virologique prolongée varie en fonction du traitement précédemment reçu ; voir Tableau 20.

**Tableau 20: Réponse virologique prolongée dans l'étude HALT-C en fonction du traitement précédemment reçu chez des patients non-répondeurs**

	Pegasys 180 µg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 semaines
<b>Précédent traitement</b>	
<b>Interféron</b>	27 % (70/255)
<b>Interféron pégylé</b>	34 % (13/38)
<b>Interféron et ribavirine</b>	13 % (90/692)
<b>Interféron pégylé et ribavirine</b>	11 % (7/61)

*Patients co-infectés par le VIH et le VHC*

Les réponses virologiques des patients traités par Pegasys en monothérapie et par Pegasys en association avec la ribavirine en fonction du génotype et de la charge virale initiale chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont présentées ci-dessous dans le Tableau 21.

**Tableau 21 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype et de la charge virale initiale après un traitement par Pegasys en association avec la ribavirine chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC**

Etude NR15961			
	Interféron alfa-2a 3 MUI & Ribavirine 800 mg 48 semaines	Pegasys 180 µg & Placebo 48 semaines	Pegasys 180 µg & Ribavirine 800 mg 48 semaines
<b>Tous les patients</b>	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
<b>Génotype 1</b>	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Charge virale faible	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Charge virale élevée	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
<b>Génotype 2-3</b>	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Charge virale faible	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Charge virale élevée	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Charge virale faible : £ 800 000 UI/ml

Charge virale élevée : > 800 000 UI/ml

\* Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg versus interféron alfa-2a 3 MUI + ribavirine 800 mg :

Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 5,40 (3,42 à 8,54), p <0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

\* Pegasys 180 µg + ribavirine 800 mg versus Pegasys 180 µg :

Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 2,89 (1,93 à 4,32), p <0,0001 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

\* Interféron alfa-2a 3MUI + ribavirine 800 mg versus Pegasys 180 µg :

Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %) = 0,53 (0,33 à 0,85), p = 0,0084 (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Une étude ultérieure (NV18209) menée chez des patients co-infectés par le VHC de génotype 1 et le VIH a comparé le traitement avec Pegasys 180 microgrammes/semaine et soit 800 mg par jour de ribavirine, soit 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) par jour de ribavirine pendant 48 semaines. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer de façon statistique les données d'efficacité. Les profils de tolérance dans les deux groupes étaient similaires au profil de tolérance connu de Pegasys en association à la ribavirine et ne montraient pas de différence significative, à l'exception d'une légère augmentation de l'anémie dans le bras recevant la ribavirine à dose élevée.

*Patients infectés par le VHC avec des ALAT normales*

Dans l'étude NR16071, les patients infectés par le VHC avec des valeurs normales d'ALAT ont été randomisés pour recevoir Pegasys 180 microgrammes/semaine et 800 milligrammes/jour de ribavirine pendant 24 ou 48 semaines avec une période de suivi de 24 semaines sans traitement, ou ne recevoir

aucun traitement pendant 72 semaines. Les réponses virologiques prolongées rapportées dans les bras de traitement de cette étude étaient similaires à celles des bras de traitement correspondants de l'étude NV15942.

### *Population pédiatrique*

#### Hépatite chronique B

L'étude YV25718 a été conduite chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans (51% âgés de moins de 12 ans) précédemment non traités et atteints d'HCB AgHBe positive et avec un taux d'ALAT > LNS mais < 10 x LNS dans deux échantillons sanguins prélevés à  $\geq 14$  jours d'intervalle pendant les 6 mois précédant la première dose du médicament étudié. Les patients atteints de cirrhose n'étaient pas inclus dans l'étude. Un total de 151 patients sans fibrose avancée a été respectivement randomisé avec un rapport 2 : 1 dans les groupes Pegasis (groupe A, n=101) ou témoin (groupe B, n=50). Les patients ayant une fibrose avancée étaient traités par Pegasis (groupe C, n=10). Les patients des groupes A et C (n=111) étaient traités par Pegasis une fois par semaine pendant 48 semaines en fonction de leurs catégories de surface corporelle, alors que les patients du groupe B étaient observés pendant une période de 48 semaines (période d'observation principale). Les patients du groupe B avaient le choix de passer au traitement par Pegasis après la 48<sup>ème</sup> semaine de la période d'observation principale. Tous les patients étaient suivis pendant 24 semaines post traitement (groupes A et C), ou après la période d'observation principale (groupe B). Après la visite de suivi de la 24<sup>ème</sup> semaine, les patients des groupes A, B et C ont fait l'objet d'un suivi à long terme (durant 5 ans après la fin du traitement). Les pourcentages de réponse dans les groupes A et B à la fin des 24 semaines de suivi sont présentés dans le Tableau 22. L'efficacité de la réponse au traitement par Pegasis dans le groupe C était conforme à celle observée dans le groupe A. Pour les patients pédiatriques, l'efficacité n'a pas été établie pour d'autres génotypes VHB que les génotypes A-D.

**Tableau 22 : Réponses sérologiques, virologiques et biochimiques chez les patients pédiatriques atteints d'HCB**

	<b>Groupe A (traitement par Pegasis) (N = 101)</b>	<b>Groupe B** Non traité (N = 50)</b>	<b>Odds Ratio [IC à 95%]</b>	<b>Valeur de p</b>
Séroconversion AgHBe	25,7% <sup>1</sup>	6,0%	5,4 (1,5 ; 19,2)	0,0043 <sup>1</sup>
ADN VHB < 20 000 UI/mL*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 ; 108,3)	<0.0001 <sup>2</sup>
ADN VHB < 2000 UI/mL	28,7% <sup>3</sup>	2,0%	19,7 (3,0 ; 822,2)	<0.0001 <sup>2</sup>
Normalisation ALAT	51,5% <sup>4</sup>	12,0%	7,8 (2,9 ; 24,1)	<0.0001 <sup>2</sup>
Séroconversion AgHBs	7,9% <sup>5</sup>	0,0%	-	0.0528 <sup>2</sup>
Perte d'AgHBs	8,9% <sup>6</sup>	0,0%	-	0.0300 <sup>2</sup>

\* Similaire au critère d'évaluation ADN du VHB < 10<sup>5</sup> copies/mL. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ADN VHB (UI/mL) = ADN VHB (copies/mL) / 5,26

\*\* Les patients étant passés au traitement par Pegasis après la période d'observation principale et avant la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi étaient considérés comme non répondeurs.

<sup>1</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par le génotype (A vs non-A) et valeur initiale d'ALAT (< 5 x LNS et  $\geq 5$  x LNS)

<sup>2</sup> Test exact de Fisher

Le taux de réponse de séroconversion AgHBe était plus faible chez les patients atteints de VHB de génotype D, de même que chez les patients ne présentant aucune augmentation ou une augmentation minimale du niveau d'ALAT à l'initiation du traitement (voir Tableau 23)

**Tableau 23 : Taux de séroconversion AgHBe (%) par génotype de VHB et niveaux d'ALAT à l'initiation du traitement**

	<b>Groupe A (Traité par Pegasys) (N=101)</b>	<b>Groupe B** Non traité (N=50)</b>	<b>Odds Ratio IC à 95%</b>
VHB genotype A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 ; 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 ; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 ; 101,2)
Autres	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xLNS	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1xLNS - <1.5xLNS	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1.5xLNS - <2xLNS	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2xLNS - <5xLNS	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 ; 383,0)
≥5xLNS - <10xLNS	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 ; 20,7)
≥10xLNS	0/2 (0,0%)	0/0	-

\* Le sous-groupe de patients avec le génotype D avait une proportion plus élevée d'ALT < 1,5 x LNS à l'initiation (13/31) comparé aux autres génotypes (16/70)

\*\* Les patients dont le traitement a été remplacé par Pegasys après la période principale d'observation et avant la 24ème semaine étaient considérés comme non répondeurs.

Des analyses exploratoires basées sur des données limitées montrent que les patients pédiatriques avec une diminution plus importante de l'ADN du VHB à la semaine 12 de traitement étaient plus susceptibles d'atteindre une séroconversion AgHBe à 24 semaines de suivi (Tableau 24).

**Tableau 24 : Taux de séroconversion AgHBe (%) selon la diminution de l'ADN du VHB de l'initiation à la semaine 12 de traitement par Pegasys chez les patients pédiatriques**

	<b>Taux de séroconversion AgHBe</b>	<b>Diminution de l'ADN du VHB (UI/mL) de l'initiation à la semaine 12</b>		
		Diminution de <1 log <sub>10</sub>	Diminution de 1 à <2 log <sub>10</sub>	Diminution de ≥2 log <sub>10</sub>
<b>Tous génotypes (N=101)</b>				
Répondeur	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
<b>Génotype-A (N=9)</b>				
Répondeur	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
<b>Génotype-B (N=21)</b>				
Répondeur	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
<b>Génotype-C (N=34)</b>				
Répondeur	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
<b>Génotype-D (N=31)</b>				
Répondeur	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

### Hépatite chronique C

Dans l'étude investigateur CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 enfants et adolescents (6 - 18 ans) atteints d'hépatite chronique C ont été traités par Pegasys 100 microgrammes/m<sup>2</sup> une fois par semaine et ribavirine 15 mg/kg/jour, durant 24 semaines (génotypes 2 et 3) ou 48 semaines (autres génotypes). Des données de tolérance préliminaires et limitées n'ont montré aucune différence manifeste par rapport au profil de tolérance connu de la bi-thérapie chez les adultes atteints d'hépatite chronique C. Mais il est important de noter que l'impact potentiel sur la croissance n'a pas été étudié. Les résultats d'efficacité étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Dans l'étude NV17424 (PEDS-C), des patients naïfs de traitement âgés de 5 à 17 ans (55 % < 12 ans) ayant une HCC compensée et un ARN du VHC détectable ont été traités par Pegasys 180 µg X surface corporelle/1,73 m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 48 semaines avec ou sans ribavirine 15 mg/kg/jour. Tous les patients ont été suivis pendant 24 semaines après le traitement. Au total, 55 patients ont reçu un traitement initial par l'association Pegasys et ribavirine, parmi lesquels 51 % étaient de sexe féminin, 82 % étaient caucasiens et 82 % étaient infectés par le VHC de génotype 1. Les résultats d'efficacité de l'étude pour ces patients sont résumés dans le Tableau 24.

**Tableau 25 : Réponse virologique prolongée dans l'étude NV17424**

	<b>Pegasys 180 µg X surface corporelle /1,73 m<sup>2</sup> + ribavirine 15 mg/kg (N = 55)*</b>
<b>Tous les génotypes du VHC**</b>	29 (53 %)
<b>VHC de génotype 1</b>	21/45 (47 %)
<b>VHC de génotype 2 et 3</b>	8/10 (80 %)

\*Les résultats indiquent un ARN du VHC indétectable, défini comme un taux d'ARN du VHC < 50 UI/ml 24 semaines après le traitement avec le test AMPLICOR VHC, version 2

\*\*La durée prévue du traitement était de 48 semaines, quel que soit le génotype

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Chez des sujets sains, après une injection sous-cutanée unique de Pegasys 180 microgrammes, les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a sont mesurables dans les 3 à 6 heures. Au bout de 24 heures, la concentration sérique représente environ 80 % du pic. L'absorption de Pegasys est prolongée, le pic de concentration sérique étant atteint 72 à 96 heures après l'injection. La biodisponibilité absolue de Pegasys est de 84 % et est similaire à celle de l'interféron alfa-2a.

### Distribution

Le peginterféron alfa-2a est retrouvé principalement dans le sang et dans le liquide extracellulaire, comme le montre un volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_d$ ) de 6 à 14 litres chez l'homme après administration intraveineuse. D'après les études de bilan massique, de distribution tissulaire et d'autoradiographie du corps entier réalisées chez le rat, le peginterféron alfa-2a se distribue dans le foie, les reins et la moelle osseuse en plus de sa forte concentration dans le sang.

### Biotransformation

Le métabolisme de Pegasys n'est pas parfaitement caractérisé ; toutefois, des études réalisées chez le rat indiquent que le rein est un organe majeur pour l'excrétion de produit radiomarqué.

### Élimination

Chez l'homme, la clairance systémique du peginterféron alfa-2a est environ 100 fois inférieure à celle de l'interféron alfa-2a natif. Après administration intraveineuse, la demi-vie terminale du peginterféron alfa-2a chez le volontaire sain est d'environ 60 à 80 heures, alors qu'elle n'est que de 3 à 4 heures pour l'interféron standard. Chez les patients, après administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est plus longue avec une valeur moyenne de 160 heures (84 à 353 heures). La demi-vie terminale pourrait non seulement refléter la phase d'élimination du composé, mais également refléter l'absorption prolongée de Pegasys.

### Linéarité/non-linéarité

Des augmentations dose-dépendantes de l'exposition à Pegasys sont constatées chez les sujets sains et chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C après administration hebdomadaire.

Chez les patients atteints d'HCN ou d'HCC, les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a révèlent une accumulation d'un facteur 2 à 3 après 6 à 8 semaines de traitement hebdomadaire par comparaison aux valeurs obtenues après administration unique. Il ne se produit plus d'accumulation supplémentaire après 8 semaines de traitement hebdomadaire. Le rapport des concentrations pic/résiduelles après 48 semaines de traitement est d'environ 1,5 à 2. Les concentrations sériques de peginterféron alfa-2a se maintiennent pendant une semaine complète (168 heures).

### Insuffisants rénaux

Un essai clinique a évalué 50 patients atteints d'HCC avec une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min), ou une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse chronique. Les patients avec une insuffisance rénale modérée recevant Pegasys 180 µg une fois par semaine ont montré une exposition en peginterféron alfa-2a similaire aux patients avec une fonction rénale normale. Les patients avec une insuffisance rénale sévère recevant Pegasys 180 µg une fois par semaine ont montré une exposition 60% plus importante en peginterféron alfa-2a que les patients avec une fonction rénale normale, par conséquent une dose de Pegasys réduite à 135 µg une fois par semaine est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. Chez 13 patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse chronique, l'administration de Pegasys 135 µg une fois par semaine a résulté à une exposition de peginterféron alfa-2a diminuée de 34% par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Cependant, plusieurs études indépendantes ont démontré que la dose de 135 µg était sûre, efficace et bien tolérée chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.2).

### Sexe

La pharmacocinétique de Pegasys après injection sous-cutanée unique était comparable chez des sujets sains de sexe masculin et féminin.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Pegasys a été décrite chez des patients pédiatriques atteints d'HCN (YV25718), ainsi que chez des patients pédiatriques atteints d'HCC (NR16141), en se basant sur la pharmacocinétique de population. Dans les deux études, la clairance et le volume de distribution apparents étaient reliés linéairement à la taille corporelle c'est-à-dire soit à l'IMC (NR16141) soit au poids corporel (YV25718).

Dans l'étude YV25718, un total de 31 patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans atteints d'HCN ont participé à la sous étude de pharmacocinétique et ont reçu Pegasys selon le schéma posologique lié à la catégorie d'IMC. D'après le modèle pharmacocinétique de population, l'exposition moyenne (ASC) au cours de l'intervalle entre les administrations pour chaque catégorie de surface corporelle était comparable à celle observée chez les adultes recevant une dose de 180 µg.

Dans l'étude NR16141, 14 enfants âgés de 2 à 8 ans atteints d'HCC ont reçu du Pegasys en monothérapie à la dose de 180 µg x la surface corporelle d'un enfant /1,73 m<sup>2</sup>. Le modèle de pharmacocinétique développé à partir de cette étude montre une influence linéaire de la surface corporelle sur la clairance du médicament en fonction des âges étudiés. Par conséquent, plus la surface corporelle de l'enfant est faible, plus la clairance du médicament sera faible ce qui conduira à une exposition plus importante. L'exposition moyenne (AUC) au cours de l'intervalle entre les administrations devrait être supérieure de 25 à 70 % à celle observée chez les adultes traités par la dose fixe de 180 µg.

### Sujets âgés

Chez des sujets de plus de 62 ans, l'absorption de Pegasys après une injection sous-cutanée unique de 180 microgrammes était retardée (tout en restant prolongée) par rapport à des sujets sains plus jeunes (T<sub>max</sub> de 115 heures chez les sujets de plus de 62 ans versus 82 heures chez les sujets plus jeunes).

L'ASC était légèrement augmentée chez les sujets de plus de 62 ans (1663 versus 1295 ng.h/ml) mais les pics de concentration (9,1 versus 10,3 ng/ml) étaient similaires. D'après l'exposition au produit, la réponse pharmacodynamique et la tolérance, il n'est pas nécessaire de réduire la dose de Pegasys chez les sujets âgés (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de Pegasys était similaire chez les sujets sains et les patients atteints d'hépatite B ou C. L'exposition et le profil pharmacocinétique étaient comparables, que les patients soient cirrhotiques (Child-Pugh grade A) ou non.

#### Site d'administration

L'administration sous-cutanée de Pegasys doit être limitée à l'abdomen et à la cuisse car l'absorption, basée sur l'ASC, était 20 % à 30 % supérieure au niveau de ces 2 sites. Dans des études comparatives, l'exposition à Pegasys était plus faible après administration de Pegasys dans le bras que dans l'abdomen et la cuisse.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les études de toxicité conduites avec Pegasys chez l'animal étaient limitées en raison de la spécificité d'espèce des interférons. Les études de toxicité aiguë et chronique ont été conduites chez des singes cynomolgus, et les résultats observés chez les animaux traités par le peginterféron alfa-2a étaient de même nature que ceux observés avec l'interféron alfa-2a.

Il n'a pas été conduit d'études de toxicité sur la reproduction avec Pegasys. Comme avec les autres interférons alfa, une prolongation du cycle menstruel a été observée après administration de peginterféron alfa-2a à des singes femelles. Le traitement par l'interféron alfa-2a a entraîné une augmentation significative de l'activité abortive chez le singe rhesus. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans la descendance mise bas à terme, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables dans l'espèce humaine.

#### *Pegasys et ribavirine*

Utilisé en association avec la ribavirine, Pegasys n'a causé chez le singe aucun effet qui n'ait été déjà observé avec l'un ou l'autre des composés seuls. La principale anomalie liée au traitement était une anémie légère à modérée, réversible, dont l'intensité était supérieure à celle causée par chaque substance active seule.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Polysorbate 80  
Alcool benzylique  
Acétate de sodium  
Acide acétique  
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**

2 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie (verre de type I siliconé) munie d'une aiguille attachée (inox), d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle recouvert d'un film de fluorescéine) et d'un protège aiguille (polyisoprène) en stylo prérempli. Disponible en boîtes contenant 1, 4 ou 12 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La solution injectable est pour usage unique seulement. Elle doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des instructions complètes pour la préparation et l'administration de Pegasys en stylo prérempli figurent dans la notice.

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pegasys 135 microgrammes solution injectable en stylo prérempli  
EU/1/02/221/011  
EU/1/02/221/012  
EU/1/02/221/013

Pegasys 180 microgrammes solution injectable en stylo prérempli  
EU/1/02/221/014  
EU/1/02/221/015  
EU/1/02/221/016

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

Date de la première autorisation : 20 juin 2002  
Date du dernier renouvellement : 20 juin 2007

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 mars 2018

### N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

3400921716801	PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli - Stylo pré-rempli - 0,5 ml (270 µg/ml) – Boîte de 1 stylo pré-rempli
3400921716979	PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli - Stylo pré-rempli - 0,5 ml (270 µg/ml) – Boîte de 4 stylos pré-remplis
3400921717341	PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Stylo pré-rempli - 0,5 ml (360 µg/ml) – Boîte de 1 stylo pré-rempli
3400921718171	PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli - Stylo pré-rempli - 0,5 ml (360 µg/ml) – Boîte de 4 stylos pré-remplis

#### Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne ou infectiologie. Renouvellement non restreint.

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