

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 3 millions d'UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 0,5 mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.  
Solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

#### Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).

#### *Patients adultes*

IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

#### *Enfants de 3 ans et plus et adolescents*

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

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

#### Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

### Leucémie myéloïde chronique

#### *Monothérapie*

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle  $\geq 34$  % mais < 90 %.

#### *Traitement combiné*

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

### Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

### Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

### Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

### Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

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

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

### Hépatite B chronique

La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocytes  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), de neutropénie sévère ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ou de thrombocytopénie sévère ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.

### Hépatite C chronique

#### *Adultes*

IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

#### *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents*

IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

#### *Patients rechuteurs (adultes)*

IntronA est donné en association avec la ribavirine. Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

#### *Patients naïfs (adultes)*

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

#### *- IntronA en association avec la ribavirine*

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge  $> 40$  ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *- IntronA seul*

La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

#### *Patients naïfs (enfants et adolescents)*

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

#### Leucémie à tricholeucocytes

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

#### Leucémie myéloïde chronique

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

#### Myélome multiple

##### *Traitement d'entretien*

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (tous les 2 jours).

#### Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

### Tumeurs carcinoïdes

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les deux jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

### Mélanome malin

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou si les alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm<sup>3</sup> ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

#### *Enfants et adolescents*

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

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### **Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques**

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

##### *Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

- L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant 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 préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

##### **Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

##### *Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant*

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.

- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

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

#### *Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques*

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

#### *Hypotension*

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

#### *Besoin d'une hydratation adéquate*

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

#### *Fièvre*

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

#### *Patients atteints d'une affection médicale débilitante*

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

#### *Affections pulmonaires*

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la

radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

#### *Effets indésirables oculaires*

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

#### *Confusion, coma et encéphalopathie*

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

#### *Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque*

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### *Hypertriglycémie*

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

#### *Patients avec psoriasis et sarcoïdose*

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

#### *Rejet de greffe de rein et de foie*

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

#### *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*

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

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

#### Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.

#### Hépatite C chronique

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### *Monothérapie*

Il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

##### *Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent*

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroïd stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

### *Co-infection VHC/VIH*

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

### *Co-infection VHC/VHB*

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

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

### *Affections dentaires et parodontales*

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

### Tests de laboratoire

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

### Effet sur la fertilité

L'interféron peut perturber la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

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

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

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

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. 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 IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes 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 de sexe masculin ou leurs

partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

#### Allaitement

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

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

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

#### Adultes

Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le **Tableau 1** sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1</b> Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d’IntronA seul ou en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d’organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpes simplex</i> (résistance), rhinite Infection bactérienne Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis Réactivation de l’hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire<sup>§</sup></b> Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>§</sup> , réactions d’hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabète, aggravation du diabète
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycémie <sup>§</sup> , augmentation de l’appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Idéation d’homicide, altération de l’état mental <sup>§</sup> , manie, troubles bipolaires
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Neuropathie périphérique Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie Mononeuropathies, coma <sup>§</sup>

<b>Affections oculaires</b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétinienne <sup>§</sup> , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne <sup>§</sup> , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux <sup>§</sup> Détachement séreux de la rétine
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitation, tachycardie Péricardite Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension <sup>§</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires <sup>§</sup> , pneumopathie inflammatoire <sup>§</sup> Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire <sup>#</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS <sup>§</sup> , pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) <sup>§</sup> , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :  Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Perte de poids

\* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul

§ Voir rubrique 4.4

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

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudo-grippaux, de la dépression, de l'alopecie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (Grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

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

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.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopenie modérée et

habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADN<sub>v</sub> viral.

### Enfants et adolescents

#### *Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine*

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 2** sont basés sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 2</b> Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b> Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie <sup>§</sup> , hyperuricémie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
<b>Affections oculaires</b> Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :	Fonction hépatique anormale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) <sup>§</sup>
<b>Lésions et intoxications</b> Fréquent :	Lacération cutanée

<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4

#### 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

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b, code ATC : L03AB05

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en Unités Internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à  $2,6 \times 10^8$  UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

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

#### Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

#### Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR) (> 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour

les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d’IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l’efficacité d’IntronA dans le traitement de l’hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l’association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l’association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l’observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu  $\geq 80\%$  de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris  $< 80\%$  de leur traitement (56 % vs 32 % dans l’essai C/198-580).

<b>Tableau 3</b> Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale			
<b>Génotype VHC</b>	<b>I N = 503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 (C/198-580)</b>
<b>Tous les génotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Génotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 $\leq 2$ millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 $> 2$ millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1 000/1 200 mg/jour)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l’interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L’Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (1,5  $\mu$ g/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L’Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150  $\mu$ g/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec

une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 4</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p <sup>a</sup>	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi<sup>2</sup>.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

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

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

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

#### *Patients rechuteurs*

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % *vs* 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 462 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par

rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 6,4 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5</b> Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités	
	<b>IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

<sup>a</sup> Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en-dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### *Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m<sup>2</sup> et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont

reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C<sub>max</sub> a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

### Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 7**. Les propriétés pharmacocinétiques d'IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Paramètre	Ribavirine	IntronA
	15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.h/mL) pour la ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.h/mL) pour IntronA

### Passage dans le liquide séminal

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b recombinant n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhesus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>. L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhesus.

Des études de mutagenicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets mutagènes.

### IntronA et ribavirine

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à

la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique anhydre  
Phosphate monosodique monohydraté  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Métacrésol  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de sept jours. IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

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

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

Ne pas congeler.

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

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

0,5 mL de solution (correspondant à 3 MUI) contenu dans un flacon à usage unique (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'invulnérabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

IntronA se présente sous forme de :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant,
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après prélèvement de la dose et conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/99/127/011  
EU/1/99/127/012  
EU/1/99/127/013  
EU/1/99/127/014

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

Date de la première autorisation : 9 mars 2000  
Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 5 millions d'UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 0,5 mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.  
Solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

#### Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).

#### *Patients adultes*

IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

#### *Enfants de 3 ans et plus et adolescents*

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

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

#### Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

### Leucémie myéloïde chronique

#### *Monothérapie*

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph<sup>+</sup> < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph<sup>+</sup> dans la moelle  $\geq$  34 % mais < 90 %.

#### *Traitement combiné*

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

### Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

### Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

### Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

### Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

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

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

### Hépatite B chronique

La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocytes  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), de neutropénie sévère ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ou de thrombocytopénie sévère ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.

### Hépatite C chronique

#### *Adultes*

IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

#### *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents*

IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

#### *Patients rechuteurs (adultes)*

IntronA est donné en association avec la ribavirine. Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

#### *Patients naïfs (adultes)*

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

#### *- IntronA en association avec la ribavirine*

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge  $> 40$  ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *- IntronA seul*

La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

#### *Patients naïfs (enfants et adolescents)*

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

#### Leucémie à tricholeucocytes

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

#### Leucémie myéloïde chronique

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

#### Myélome multiple

##### *Traitement d'entretien*

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (tous les 2 jours).

#### Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

### Tumeurs carcinoïdes

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les deux jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

### Mélanome malin

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou si les alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm<sup>3</sup> ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

#### *Enfants et adolescents*

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

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### **Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques**

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

*Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

- L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant 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 préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

##### **Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

*Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant*

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.

- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

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

#### *Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques*

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

#### *Hypotension*

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

#### *Besoin d'une hydratation adéquate*

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

#### *Fièvre*

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

#### *Patients atteints d'une affection médicale débilitante*

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

#### *Affections pulmonaires*

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la

radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

#### *Effets indésirables oculaires*

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

#### *Confusion, coma et encéphalopathie*

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

#### *Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque*

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### *Hypertriglycéridémie*

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

#### *Patients avec psoriasis et sarcoïdose*

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

#### *Rejet de greffe de rein et de foie*

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

#### *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*

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

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

#### Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.

#### Hépatite C chronique

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### *Monothérapie*

Il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

##### *Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent*

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroïd stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

### *Co-infection VHC/VIH*

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

### *Co-infection VHC/VHB*

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

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

### *Affections dentaires et parodontales*

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

### Tests de laboratoire

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

### Effet sur la fertilité

L'interféron peut perturber la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

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

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

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

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. 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 IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes 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 de sexe masculin ou leurs

partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

#### Allaitement

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

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

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

#### Adultes

Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le **Tableau 1** sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1</b> Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d’IntronA seul ou en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d’organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpes simplex</i> (résistance), rhinite Infection bactérienne Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis Réactivation de l’hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire<sup>§</sup></b> Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>§</sup> , réactions d’hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabète, aggravation du diabète
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycémie <sup>§</sup> , augmentation de l’appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent : Rare : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Idéation d’homicide, altération de l’état mental <sup>§</sup> , manie, troubles bipolaires
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent :  Peu fréquent : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Neuropathie périphérique Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie Mononeuropathies, coma <sup>§</sup>

<b>Affections oculaires</b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes <sup>§</sup> , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne <sup>§</sup> , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux <sup>§</sup> Détachement séreux de la rétine
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitation, tachycardie Péricardite Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension <sup>§</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires <sup>§</sup> , pneumopathie inflammatoire <sup>§</sup> Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire <sup>#</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS <sup>§</sup> , pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) <sup>§</sup> , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :  Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Perte de poids

\* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul

§ Voir rubrique 4.4

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

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudo-grippaux, de la dépression, de l'alopecie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (Grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

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

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.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopenie modérée et

habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

### Enfants et adolescents

#### *Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine*

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 2** sont basées sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 2</b> Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b> Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie <sup>§</sup> , hyperuricémie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
<b>Affections oculaires</b> Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :	Fonction hépatique anormale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) <sup>§</sup>
<b>Lésions et intoxications</b> Fréquent :	Lacération cutanée

<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4

#### 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**

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b, code ATC : L03AB05

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en Unités Internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à  $2,6 \times 10^8$  UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

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

#### Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

#### Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR) (> 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour

les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d’IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l’efficacité d’IntronA dans le traitement de l’hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l’association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l’association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l’observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu  $\geq 80\%$  de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris  $< 80\%$  de leur traitement (56 % vs 32 % dans l’essai C/198-580).

<b>Tableau 3</b> Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale			
<b>Génotype VHC</b>	<b>I N = 503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 (C/198-580)</b>
<b>Tous les génotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Génotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 $\leq 2$ millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 $> 2$ millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1 000/1 200 mg/jour)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l’interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L’Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (1,5  $\mu$ g/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L’Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150  $\mu$ g/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec

une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 4</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p <sup>a</sup>	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi<sup>2</sup>.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

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

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

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

#### *Patients rechuteurs*

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % *vs* 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 462 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par

rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 6,4 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5</b> Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités	
	<b>IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

<sup>a</sup> Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en-dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### *Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m<sup>2</sup> et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont

reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C<sub>max</sub> a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

### Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d’IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 7**. Les propriétés pharmacocinétiques d’IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

<b>Tableau 7</b> Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d’IntronA et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
<b>Paramètre</b>	<b>Ribavirine</b> 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.h/mL) pour la ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.h/mL) pour IntronA

### Passage dans le liquide séminal

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que l’interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d’une espèce, des études de toxicité chez l’animal ont été réalisées. Des injections d’interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu’à trois mois n’ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois n’a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d’utilisation de l’interféron chez les primates autres que l’homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d’études de reproduction animale indiquent que l’interféron alfa-2b recombinant n’a pas d’effets tératogènes chez les rats et les lapins et n’affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l’interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>. L’interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d’UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>). D’autres formes d’interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d’anovulation ou d’avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagenicité avec interféron alfa-2b n’ont pas révélé d’effets mutagènes.

### IntronA et ribavirine

Aucune étude n’a été réalisée chez de jeunes animaux afin d’examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à

la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique anhydre  
Phosphate monosodique monohydraté  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Métacrésol  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de sept jours. IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

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

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

Ne pas congeler.

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

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

0,5 mL de solution (correspondant à 5 MUI) contenu dans un flacon à usage unique (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'invulnérabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

IntronA se présente sous forme de :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après prélèvement de la dose et conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/99/127/015  
EU/1/99/127/016  
EU/1/99/127/017  
EU/1/99/127/018

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

Date de la première autorisation : 9 mars 2000  
Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 10 millions d'UI/mL solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 1 mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.  
Solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

#### Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).

#### *Patients adultes*

IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

#### *Enfants de 3 ans et plus et adolescents*

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

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

#### Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

### Leucémie myéloïde chronique

#### *Monothérapie*

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle  $\geq 34$  % mais < 90 %.

#### *Traitement combiné*

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

### Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

### Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

### Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

### Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

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

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

### Hépatite B chronique

La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocytes < 1 000/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1 200/mm<sup>3</sup>), de neutropénie sévère (< 750/mm<sup>3</sup>) ou de thrombocytopénie sévère (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.

### Hépatite C chronique

#### *Adultes*

IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

#### *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents*

IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

#### *Patients rechuteurs (adultes)*

IntronA est donné en association avec la ribavirine. Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

#### *Patients naïfs (adultes)*

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

#### *- IntronA en association avec la ribavirine*

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *- IntronA seul*

La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

#### *Patients naïfs (enfants et adolescents)*

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

#### Leucémie à tricholeucocytes

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

#### Leucémie myéloïde chronique

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

#### Myélome multiple

##### *Traitement d'entretien*

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (tous les 2 jours).

#### Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

### Tumeurs carcinoïdes

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les deux jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

### Mélanome malin

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou si les alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm<sup>3</sup> ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

#### *Enfants et adolescents*

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

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### **Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques**

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

*Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

- L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant 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 préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

##### **Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

*Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant*

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.

- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

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

#### *Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques*

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

#### *Hypotension*

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

#### *Besoin d'une hydratation adéquate*

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

#### *Fièvre*

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

#### *Patients atteints d'une affection médicale débilitante*

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

#### *Affections pulmonaires*

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la

radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

#### *Effets indésirables oculaires*

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

#### *Confusion, coma et encéphalopathie*

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

#### *Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque*

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### *Hypertriglycémie*

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

#### *Patients avec psoriasis et sarcoïdose*

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

#### *Rejet de greffe de rein et de foie*

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

#### *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*

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

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

#### Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.

#### Hépatite C chronique

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### *Monothérapie*

Il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

##### *Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent*

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroïd stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

### *Co-infection VHC/VIH*

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

### *Co-infection VHC/VHB*

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

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

### *Affections dentaires et parodontales*

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

### Tests de laboratoire

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

### Effet sur la fertilité

L'interféron peut perturber la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 1 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

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

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

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

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. 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 IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes 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 de sexe masculin ou leurs

partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

#### Allaitement

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

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

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

#### Adultes

Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le **Tableau 1** sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1</b> Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d’IntronA seul ou en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d’organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpes simplex</i> (résistance), rhinite Infection bactérienne Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis Réactivation de l’hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire<sup>§</sup></b> Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>§</sup> , réactions d’hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabète, aggravation du diabète
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycémie <sup>§</sup> , augmentation de l’appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Idéation d’homicide, altération de l’état mental <sup>§</sup> , manie, troubles bipolaires
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Neuropathie périphérique Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie Mononeuropathies, coma <sup>§</sup>

<p><b>Affections oculaires</b>  Très fréquent :  Fréquent :  Rare :  Fréquence indéterminée :</p>	<p>Vision trouble  Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire  Hémorragies rétiniennes<sup>§</sup>, rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne<sup>§</sup>, névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux<sup>§</sup>  Détachement séreux de la rétine</p>
<p><b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>  Fréquent :  Très rare :</p>	<p>Vertige, acouphène  Perte de l'audition, trouble de l'audition</p>
<p><b>Affections cardiaques</b>  Fréquent :  Peu fréquent :  Rare :  Très rare :  Fréquence indéterminée :</p>	<p>Palpitation, tachycardie  Péricardite  Cardiomyopathie  Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque  Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie</p>
<p><b>Affections vasculaires</b>  Fréquent :  Très rare :</p>	<p>Hypertension  Ischémie périphérique, hypotension<sup>§</sup></p>
<p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>  Très fréquent :  Fréquent :  Très rare :  Fréquence indéterminée :</p>	<p>Dyspnée*, toux*  Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive  Infiltrats pulmonaires<sup>§</sup>, pneumopathie inflammatoire<sup>§</sup>  Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire<sup>#</sup></p>
<p><b>Affections gastro-intestinales</b>  Très fréquent :  Fréquent :  Très rare :  Fréquence indéterminée :</p>	<p>Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie  Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles  Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives  Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS<sup>§</sup>, pigmentation de la langue</p>
<p><b>Affections hépatobiliaires</b>  Fréquent :  Très rare :</p>	<p>Hépatomégalie  Hépatotoxicité (même fatale)</p>
<p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>  Très fréquent :  Fréquent :  Très rare :</p>	<p>Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée  Psoriasis (nouveau ou aggravé)<sup>§</sup>, rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées  Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme</p>
<p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>  Très fréquent :  Fréquent :  Très rare :</p>	<p>Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique  Arthrite  Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale</p>

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :  Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Perte de poids

\* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul

§ Voir rubrique 4.4

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

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudo-grippaux, de la dépression, de l'alopecie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (Grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

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

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.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopenie modérée et

habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

### Enfants et adolescents

#### *Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine*

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 2** sont basés sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 2</b> Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b> Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie <sup>§</sup> , hyperuricémie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
<b>Affections oculaires</b> Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :	Fonction hépatique anormale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) <sup>§</sup>
<b>Lésions et intoxications</b> Fréquent :	Lacération cutanée

<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4

#### 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**

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b, code ATC : L03AB05

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en Unités Internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à  $2,6 \times 10^8$  UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

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

#### Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

#### Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR) (> 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour

les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d’IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l’efficacité d’IntronA dans le traitement de l’hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l’association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l’association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l’observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu  $\geq 80\%$  de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris  $< 80\%$  de leur traitement (56 % vs 32 % dans l’essai C/198-580).

<b>Tableau 3</b> Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale			
<b>Génotype VHC</b>	<b>I N = 503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 (C/198-580)</b>
<b>Tous les génotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Génotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 $\leq 2$ millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 $> 2$ millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	<b>31 %</b>	<b>65 %</b>	<b>79 %</b>

I IntronA (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1 000/1 200 mg/jour)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l’interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L’Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ ) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L’Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150  $\mu\text{g}/\text{semaine}$ , adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec

une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 4</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p <sup>a</sup>	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi<sup>2</sup>.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

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

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

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

#### *Patients rechuteurs*

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % *vs* 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 462 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par

rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 6,4 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5</b> Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités	
	<b>IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

<sup>a</sup> Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en-dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### *Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m<sup>2</sup> et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont

reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C<sub>max</sub> a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

### Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d’IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 7**. Les propriétés pharmacocinétiques d’IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Paramètre	Ribavirine	IntronA
	15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.h/mL) pour la ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.h/mL) pour IntronA

### Passage dans le liquide séminal

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que l’interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d’une espèce, des études de toxicité chez l’animal ont été réalisées. Des injections d’interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu’à trois mois n’ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois n’a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d’utilisation de l’interféron chez les primates autres que l’homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d’études de reproduction animale indiquent que l’interféron alfa-2b recombinant n’a pas d’effets tératogènes chez les rats et les lapins et n’affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l’interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhesus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>. L’interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d’UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>). D’autres formes d’interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d’anovulation ou d’avortement chez le singe rhesus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n’ont pas révélé d’effets mutagènes.

### IntronA et ribavirine

Aucune étude n’a été réalisée chez de jeunes animaux afin d’examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à

la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique anhydre  
Phosphate monosodique monohydraté  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Métacrésol  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de sept jours. IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

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

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

Ne pas congeler.

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

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

1 mL de solution (correspondant à 10 MUI) contenu dans un flacon à usage unique (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'invulnérabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

IntronA se présente sous forme de :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 2 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 2 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 2 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après prélèvement de la dose et conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/99/127/019  
EU/1/99/127/020  
EU/1/99/127/021  
EU/1/99/127/022

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

Date de la première autorisation : 9 mars 2000  
Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 18 millions d'UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 3 mL de solution.

Un mL de solution contient 6 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

#### Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).

#### *Patients adultes*

IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

#### *Enfants de 3 ans et plus et adolescents*

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

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

#### Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

### Leucémie myéloïde chronique

#### *Monothérapie*

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle  $\geq 34$  % mais < 90 %.

#### *Traitement combiné*

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

### Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

### Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

### Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

### Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

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

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

### Hépatite B chronique

La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocytes < 1 000/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1 200/mm<sup>3</sup>), de neutropénie sévère (< 750/mm<sup>3</sup>) ou de thrombocytopénie sévère (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.

### Hépatite C chronique

#### *Adultes*

IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

#### *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents*

IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

#### *Patients rechuteurs (adultes)*

IntronA est donné en association avec la ribavirine. Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

#### *Patients naïfs (adultes)*

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

#### *- IntronA en association avec la ribavirine*

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *- IntronA seul*

La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

#### *Patients naïfs (enfants et adolescents)*

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

#### Leucémie à tricholeucocytes

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

#### Leucémie myéloïde chronique

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

#### Myélome multiple

##### *Traitement d'entretien*

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (tous les 2 jours).

#### Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

### Tumeurs carcinoïdes

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les deux jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

### Mélanome malin

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou si les alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm<sup>3</sup> ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

#### *Enfants et adolescents*

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

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### **Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques**

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

##### *Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant 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 préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

##### **Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

##### *Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant*

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.

- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

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

#### *Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques*

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent. Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

#### *Hypotension*

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

#### *Besoin d'une hydratation adéquate*

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

#### *Fièvre*

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

#### *Patients atteints d'une affection médicale débilitante*

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

#### *Affections pulmonaires*

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la

radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

#### *Effets indésirables oculaires*

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

#### *Confusion, coma et encéphalopathie*

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

#### *Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque*

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### *Hypertriglycémie*

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

#### *Patients avec psoriasis et sarcoïdose*

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

#### *Rejet de greffe de rein et de foie*

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

#### *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*

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

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

#### Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.

#### Hépatite C chronique

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### *Monothérapie*

Il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

##### *Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent*

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroïd stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

### *Co-infection VHC/VIH*

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

### *Affections dentaires et parodontales*

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

### *Co-infection VHC/VHB*

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

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

### Tests de laboratoire

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

### Effet sur la fertilité

L'interféron peut perturber la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 3 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

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

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

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

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. 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 IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes 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 de sexe masculin ou leurs

partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

#### Allaitement

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

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

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

#### Adultes

Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le **Tableau 1** sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1</b> Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d’IntronA seul ou en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d’organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpes simplex</i> (résistance), rhinite Infection bactérienne Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis Réactivation de l’hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire<sup>§</sup></b> Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>§</sup> , réactions d’hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabète, aggravation du diabète
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycémie <sup>§</sup> , augmentation de l’appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent : Rare : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Idéation d’homicide, altération de l’état mental <sup>§</sup> , manie, troubles bipolaires
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent :  Peu fréquent : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Neuropathie périphérique Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie Mononeuropathies, coma <sup>§</sup>

<b>Affections oculaires</b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétinienne <sup>§</sup> , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne <sup>§</sup> , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux <sup>§</sup> Détachement séreux de la rétine
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitation, tachycardie Péricardite Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension <sup>§</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires <sup>§</sup> , pneumopathie inflammatoire <sup>§</sup> Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire <sup>#</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS <sup>§</sup> , pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) <sup>§</sup> , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :  Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Perte de poids

\* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul

§ Voir rubrique 4.4

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

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudo-grippaux, de la dépression, de l'alopecie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (Grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

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

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.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopenie modérée et

habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

### Enfants et adolescents

#### *Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine*

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 2** sont basés sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 2</b> Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b> Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie <sup>§</sup> , hyperuricémie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
<b>Affections oculaires</b> Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :	Fonction hépatique anormale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) <sup>§</sup>
<b>Lésions et intoxications</b> Fréquent :	Lacération cutanée

<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4

#### 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**

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b, code ATC : L03AB05

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en Unités Internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à  $2,6 \times 10^8$  UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

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

#### Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

#### Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR) (> 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour

les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d’IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l’efficacité d’IntronA dans le traitement de l’hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l’association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l’association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l’observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu  $\geq 80\%$  de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris  $< 80\%$  de leur traitement (56 % vs 32 % dans l’essai C/198-580).

<b>Tableau 3</b> Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale			
<b>Génotype VHC</b>	<b>I N = 503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 (C/198-580)</b>
<b>Tous les génotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Génotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 $\leq 2$ millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 $> 2$ millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1 000/1 200 mg/jour)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l’interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L’Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (1,5  $\mu$ g/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L’Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150  $\mu$ g/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec

une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 4</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p <sup>a</sup>	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi<sup>2</sup>.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

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

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

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

#### *Patients rechuteurs*

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % *vs* 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 462 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par

rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 6,4 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5 Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités</b>	
	<b>IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

<sup>a</sup> Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en-dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### *Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m<sup>2</sup> et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont

reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C<sub>max</sub> a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

### Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d’IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 7**. Les propriétés pharmacocinétiques d’IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

<b>Paramètre</b>	<b>Ribavirine</b> 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.h/mL) pour la ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.h/mL) pour IntronA

### Passage dans le liquide séminal

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que l’interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d’une espèce, des études de toxicité chez l’animal ont été réalisées. Des injections d’interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu’à trois mois n’ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois n’a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d’utilisation de l’interféron chez les primates autres que l’homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d’études de reproduction animale indiquent que l’interféron alfa-2b recombinant n’a pas d’effets tératogènes chez les rats et les lapins et n’affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l’interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhesus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>. L’interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d’UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d’UI/m<sup>2</sup>). D’autres formes d’interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d’anovulation ou d’avortement chez le singe rhesus.

Des études de mutagenicité avec interféron alfa-2b n’ont pas révélé d’effets mutagènes.

### IntronA et ribavirine

Aucune étude n’a été réalisée chez de jeunes animaux afin d’examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à

la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique anhydre  
Phosphate monosodique monohydraté  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Métacrésol  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture du flacon : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de sept jours.

IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

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

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

Ne pas congeler.

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

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

3 mL de solution (correspondant à 18 MUI) contenus dans un flacon multidose (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

IntronA se présente sous forme de :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants

- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

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

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

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

EU/1/99/127/023  
 EU/1/99/127/024  
 EU/1/99/127/025  
 EU/1/99/127/026  
 EU/1/99/127/041  
 EU/1/99/127/042  
 EU/1/99/127/045  
 EU/1/99/127/046  
 EU/1/99/127/047

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 25 millions d'UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution injectable ou pour perfusion contient 25 millions d'UI d'interféron alfa-2b recombinant produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 2,5 mL de solution.

Un mL de solution contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hépatite B chronique

Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN du virus de l'hépatite B (ADN-VHB) et de l'antigène de l'hépatite B (Ag-HBe)), des alanine aminotransférases (ALAT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

#### Hépatite C chronique

Avant d'initier un traitement par IntronA, il convient de tenir compte des résultats issus des essais cliniques comparant IntronA avec l'interféron pégylé (voir rubrique 5.1).

#### *Patients adultes*

IntronA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) positif (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser IntronA dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

#### *Enfants de 3 ans et plus et adolescents*

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

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

#### Leucémie à tricholeucocytes

Traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

### Leucémie myéloïde chronique

#### *Monothérapie*

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive.

L'expérience clinique montre qu'une réponse majeure/mineure d'ordre hématologique et cytogénétique est obtenue chez la majorité des patients traités. Une réponse cytogénétique majeure est définie par un taux de cellules leucémiques Ph+ < 34 % dans la moelle osseuse, alors qu'une réponse mineure est définie par un taux de cellules Ph+ dans la moelle  $\geq 34$  % mais < 90 %.

#### *Traitement combiné*

Il a été démontré que l'association d'interféron alfa-2b et de cytarabine (Ara-C) administrée pendant les 12 premiers mois de traitement augmente significativement les taux de réponses cytogénétiques majeures et prolonge significativement la survie globale à trois ans comparé à l'interféron alfa-2b en monothérapie.

### Myélome multiple

Traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective (plus de 50 % de réduction des protéines du myélome) à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.

L'expérience clinique actuelle montre que le traitement d'entretien par interféron alfa-2b prolonge la phase de plateau ; cependant, les effets sur la survie globale n'ont pas été démontrés de manière probante.

### Lymphomes folliculaires

Traitement des lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée en association à un protocole de chimiothérapie d'induction appropriée tel qu'un traitement de type CHOP. La masse tumorale élevée est définie par la présence de l'un au moins des critères suivants : masse tumorale volumineuse (> 7 cm), atteinte d'au moins trois sites ganglionnaires (chacun > 3 cm), symptômes systémiques (perte de poids > 10 %, fièvre > 38°C pendant plus de 8 jours, ou sueurs nocturnes), splénomégalie dépassant l'ombilic, syndrome de compression ou d'obstruction d'un organe majeur, atteinte orbitaire ou épidurale, épanchements séreux, ou leucémie.

### Tumeurs carcinoïdes

Traitement des tumeurs carcinoïdes avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un « syndrome carcinoïde ».

### Mélanome malin

Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.

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

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. La présentation et le dosage appropriés doivent être choisis.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par IntronA, quelle qu'en soit l'indication, modifier la dose ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la dose, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par IntronA. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

### Hépatite B chronique

La dose recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (globules blancs  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocytes  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), de neutropénie sévère ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ou de thrombocytopénie sévère ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec IntronA.

### Hépatite C chronique

#### *Adultes*

IntronA est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la ribavirine.

#### *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents*

IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> est administré par voie sous-cutanée 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule pour la dose de ribavirine en gélules et aux recommandations en matière de modification de dose pour le traitement combiné. Pour les enfants de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable.)

#### *Patients rechuteurs (adultes)*

IntronA est donné en association avec la ribavirine. Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

#### *Patients naïfs (adultes)*

L'efficacité d'IntronA est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. IntronA doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

#### *- IntronA en association avec la ribavirine*

Sur la base des résultats des essais cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, et avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge  $> 40$  ans, sexe masculin, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des essais cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection) ne sont pas devenus des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (ARN-VHC en-dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

#### *- IntronA seul*

La durée optimale de traitement avec IntronA seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est recommandé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec IntronA seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

#### *Patients naïfs (enfants et adolescents)*

La sécurité et l'efficacité d'IntronA en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Durée de traitement chez les enfants et les adolescents

- Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). Il est donc recommandé d'interrompre le traitement des enfants et des adolescents recevant l'association IntronA/ribavirine si la diminution de l'ARN-VHC à la 12<sup>ème</sup> semaine est  $< 2 \log_{10}$  par rapport à la valeur d'avant traitement ou si l'ARN-VHC est détectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est de 24 semaines.

#### Leucémie à tricholeucocytes

La dose recommandée est de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients splénectomisés ou non. Chez la majorité des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, la normalisation d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques survient au cours du premier ou deuxième mois de traitement avec IntronA. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (nombre de granulocytes, de plaquettes et taux d'hémoglobine) peut requérir une période de six mois ou plus. Ce schéma thérapeutique doit être maintenu à moins que la maladie ne progresse rapidement ou qu'une intolérance sévère ne se manifeste.

#### Leucémie myéloïde chronique

La dose recommandée d'IntronA est de 4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée. Certains patients ont retiré un bénéfice d'un traitement avec IntronA 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administré quotidiennement par voie sous-cutanée en association avec la cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> administrée quotidiennement par voie sous-cutanée 10 jours par mois (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 40 mg). Lorsque le nombre de globules blancs est contrôlé, administrer la dose maximale tolérée d'IntronA (4 à 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> quotidiennement) afin de maintenir une rémission hématologique.

Le traitement avec IntronA doit être interrompu après 8 à 12 semaines de traitement si une rémission hématologique partielle ou une cytoréduction cliniquement significative n'a pas au moins été obtenue.

#### Myélome multiple

##### *Traitement d'entretien*

Les patients se trouvant en phase de plateau (réduction supérieure à 50 % des protéines du myélome) après la chimiothérapie initiale d'induction peuvent être traités par interféron alfa-2b en monothérapie, par voie sous-cutanée, à une dose de 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine (tous les 2 jours).

#### Lymphomes folliculaires

Associé à la chimiothérapie, l'interféron alfa-2b peut être administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant 18 mois. Une chimiothérapie de type CHOP est recommandée, l'expérience clinique est cependant limitée au CHVP (association du cyclophosphamide, de la doxorubicine, du téniposide et de la prednisolone).

### Tumeurs carcinoïdes

La dose usuelle est de 5 millions d'UI (3 à 9 millions d'UI), administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les deux jours). Les patients avec une pathologie évoluée peuvent nécessiter une dose quotidienne de 5 millions d'UI. Le traitement doit être interrompu de façon transitoire avant et après la chirurgie. Le traitement peut continuer tant que le patient répond au traitement par interféron alfa-2b.

### Mélanome malin

En traitement d'induction, l'interféron alfa-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alfa-2b est ajoutée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et administrée en perfusion de 20 minutes (voir rubrique 6.6). En traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée trois jours par semaine (tous les deux jours) pendant 48 semaines.

En cas d'apparition d'effets indésirables sévères pendant le traitement par interféron alfa-2b, particulièrement si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ou si les alanine aminotransférases/aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) dépassent le seuil de 5 fois la limite supérieure de la normale, interrompre temporairement le traitement jusqu'à la disparition de l'effet indésirable. Le traitement par interféron alfa-2b doit être repris à 50 % de la dose antérieure. Si l'intolérance persiste après l'ajustement des doses ou si les granulocytes diminuent à un taux inférieur à 250/mm<sup>3</sup> ou si les ALAT/ASAT dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale, interrompre le traitement par interféron alfa-2b.

Bien que la dose optimale (minimale) pour obtenir un bénéfice clinique maximal ne soit pas encore connue, les patients doivent être traités à la dose recommandée, en réduisant les doses en fonction de la tolérance comme décrit ci-dessus.

IntronA peut être administré en utilisant des seringues à usage unique en verre ou en plastique.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère préexistante, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, troubles du rythme sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique chez des patients en cours de traitement ou ayant été traités récemment par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés immunodéprimés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.
- Association d'IntronA avec la telbivudine.

#### *Enfants et adolescents*

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

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### **Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques**

Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par IntronA, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par IntronA en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou d'homicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par IntronA, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

*Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères :*

Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic individualisé approprié et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique.

- L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant 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 préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

##### **Enfants et adolescents : Croissance et développement (hépatite C chronique)**

Chez des patients âgés de 3 à 17 ans ayant reçu jusqu'à 48 semaines de traitement combiné par interféron (pégylé ou non)/ribavirine, la perte de poids et l'inhibition de la croissance étaient fréquents (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données à plus long terme disponibles chez les enfants ayant reçu le traitement combiné par interféron non pégylé/ribavirine ont montré également un retard substantiel de croissance (diminution > 15 percentiles du percentile de la taille par rapport à la valeur de base) chez 21 % des enfants (n=20) bien que le traitement ait été arrêté depuis plus de 5 ans. La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement.

*Evaluation au cas par cas du rapport bénéfices/risques chez l'enfant*

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

- Il est important de garder à l'esprit que le traitement combiné a provoqué des inhibitions de la croissance qui ont conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients.

- Ce risque doit être évalué au regard des caractéristiques de la maladie de l'enfant, telles que les signes de progression de la maladie (notamment la fibrose), des co-morbidités qui pourraient affecter négativement la progression de la maladie (comme la co-infection par le VIH) ainsi que des facteurs pronostiques de réponse (génotype du VHC et charge virale).

Dans la mesure du possible, l'enfant doit être traité après le pic de croissance pubertaire afin de réduire le risque d'inhibition de la croissance. Il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur la maturation sexuelle.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

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

#### *Expériences d'effets indésirables comprenant un allongement des tests de la coagulation et des anomalies hépatiques*

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma de dose du patient ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par IntronA. IntronA augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients présentant une cirrhose.

Il faut interrompre le traitement par IntronA chez les patients atteints d'hépatite chronique qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par IntronA doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées chez les patients cirrhotiques.

#### *Hypotension*

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par IntronA ou jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

#### *Besoin d'une hydratation adéquate*

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par IntronA étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

#### *Fièvre*

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

#### *Patients atteints d'une affection médicale débilitante*

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une affection médicale débilitante, tels que ceux ayant des antécédents de maladies pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez les patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire sévère.

#### *Affections pulmonaires*

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou tout autre symptôme respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la

radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

#### *Effets indésirables oculaires*

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

#### *Confusion, coma et encéphalopathie*

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses d'IntronA.

#### *Patients avec antécédents d'anomalies de la fonction cardiaque*

Les patients adultes ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque, et recevant un traitement par IntronA doivent être étroitement surveillés. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des électrocardiogrammes avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par IntronA. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

#### *Hypertriglycémie*

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

#### *Patients avec psoriasis et sarcoïdose*

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

#### *Rejet de greffe de rein et de foie*

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

#### *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*

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

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

#### Chimiothérapie associée

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité associé au traitement (en intensité et en durée), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès. Les effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès les plus fréquemment rapportés sont mucite, diarrhée, neutropénie, insuffisance rénale, trouble électrolytique. En raison du risque de potentialisation de toxicité, un ajustement précis des doses d'IntronA et des agents chimiothérapeutiques associés est nécessaire (voir rubrique 4.5). Lorsqu'IntronA est utilisé avec l'hydroxyurée, la fréquence et la sévérité des vascularites cutanées peuvent être augmentées.

#### Hépatite C chronique

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

##### *Monothérapie*

Il a été observé, peu fréquemment, chez des patients adultes traités par IntronA pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des essais cliniques avec administration d'IntronA, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel IntronA peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par IntronA pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la thyroïdostimuline (TSH). Toute anomalie thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Lors d'un traitement par IntronA, dans le cas où un patient développerait des symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. En présence d'un dysfonctionnement thyroïdien, le traitement par IntronA peut être poursuivi si les taux de TSH peuvent être médicalement maintenus dans la normale. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par IntronA n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent).

##### *Suivi complémentaire spécifique de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent*

Approximativement 12 % des enfants traités par le traitement combiné interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de thyroïdostimuline (thyroïd stimulating hormone – TSH) élevé. Une diminution transitoire en-dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des enfants. Avant l'initiation du traitement par IntronA, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par IntronA peut être instauré si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies ont été observées en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, la fonction thyroïdienne du patient doit être évaluée et traitée de façon cliniquement appropriée. Les enfants et les adolescents doivent être suivis tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (ex : TSH).

### *Co-infection VHC/VIH*

Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie IntronA + ribavirine est associée à un traitement HAART (se reporter au RCP de la ribavirine). Les patients traités par IntronA en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un traitement HAART peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

### *Co-infection VHC/VHB*

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

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

### *Affections dentaires et parodontales*

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

### Tests de laboratoire

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par IntronA.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par IntronA, une élévation du taux d'ALAT dépasse ou est égale à 2 fois sa valeur normale, le traitement par IntronA pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'une élévation du taux d'ALAT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALAT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, les tests de la fonction hépatique et la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués une fois par semaine pendant la phase d'induction du traitement et mensuellement pendant la phase de maintenance du traitement.

### Effet sur la fertilité

L'interféron peut perturber la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Information importante sur certains excipients d'IntronA

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 2,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

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

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs doivent être administrés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA.

Les interactions entre IntronA et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'IntronA en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par IntronA. L'étiologie n'a pas été déterminée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

L'administration d'IntronA en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) peut entraîner une augmentation du risque de toxicité (en intensité et en durée) (voir rubrique 4.4).

Se reporter également au RCP de la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

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

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

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

IntronA doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles.

##### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. 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 IntronA en association avec la ribavirine. Les femmes 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 de sexe masculin ou leurs

partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (se reporter au RCP de la ribavirine).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. IntronA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

#### *Traitement combiné avec la ribavirine*

La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

#### Allaitement

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

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

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par IntronA, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si IntronA est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des essais cliniques conduits dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m<sup>2</sup>/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

#### Adultes

Dans les essais cliniques conduits dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par IntronA seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces essais recevaient 3 MUI d'IntronA trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables décrits dans le **Tableau 1** sont basés sur l'expérience issue des essais cliniques et sur l'expérience post-commercialisation. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1</b> Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché d’IntronA seul ou en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d’organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent : Peu fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpes simplex</i> (résistance), rhinite Infection bactérienne Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis Réactivation de l’hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
<b>Affections du système immunitaire<sup>§</sup></b> Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>§</sup> , réactions d’hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabète, aggravation du diabète
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycémie <sup>§</sup> , augmentation de l’appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent : Rare : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Idéation d’homicide, altération de l’état mental <sup>§</sup> , manie, troubles bipolaires
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent :  Fréquent :  Peu fréquent : Très rare :  Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Neuropathie périphérique Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie Mononeuropathies, coma <sup>§</sup>

<b>Affections oculaires</b> Très fréquent : Fréquent : Rare : Fréquence indéterminée :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes <sup>§</sup> , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne <sup>§</sup> , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux <sup>§</sup> Détachement séreux de la rétine
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
<b>Affections cardiaques</b> Fréquent : Peu fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitation, tachycardie Péricardite Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Insuffisance cardiaque congestive, épanchement péricardique, arythmie
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension <sup>§</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires <sup>§</sup> , pneumopathie inflammatoire <sup>§</sup> Fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire <sup>#</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS <sup>§</sup> , pigmentation de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) <sup>§</sup> , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :  Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Perte de poids

\* Ces événements ont été fréquents uniquement avec IntronA seul

§ Voir rubrique 4.4

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

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec IntronA seul.

Les effets indésirables observés dans l'hépatite C sont représentatifs des effets rapportés lorsque IntronA est administré dans d'autres indications, avec certaines augmentations attendues de l'incidence en fonction de la dose. Par exemple, dans un essai utilisant un traitement adjuvant à forte dose d'IntronA chez des patients atteints de mélanome, les incidences de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de la neutropénie/anémie, de l'anorexie, de la nausée et des vomissements, de la diarrhée, des frissons, des symptômes pseudo-grippaux, de la dépression, de l'alopecie, de l'altération du goût, et des étourdissements ont été supérieures à celles des essais dans l'hépatite C. La sévérité augmentait également avec le traitement à forte dose (Grades 3 et 4 de l'OMS, chez respectivement 66 % et 14 % des patients) par comparaison avec la sévérité faible à modérée habituellement associée à des doses plus faibles. Les effets indésirables étaient habituellement résolus par un ajustement de la dose.

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

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.

Une grande variété de maladies auto-immunes et d'origine immunologique ont été rapportées avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des cas de pancytopenie modérée et

habituellement réversible ont été rapportés. Des taux sériques d'ALAT/ASAT anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

### Enfants et adolescents

#### *Hépatite C chronique - Traitement combiné avec la ribavirine*

Dans les essais cliniques portant sur 118 enfants et adolescents (3 à 16 ans), 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des effets indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant l'inhibition de la croissance étant donné qu'une diminution du percentile de la taille (diminution moyenne du percentile de 9 percentiles) et du percentile du poids (diminution moyenne du percentile de 13 percentiles) ont été observées au cours du traitement. Au cours de la période de suivi post-traitement de 5 ans, les enfants avaient une taille moyenne située au 44<sup>ème</sup> percentile ce qui était inférieur à la médiane de la population de référence et inférieur à leur taille moyenne initiale (48<sup>ème</sup> percentile). Vingt (21 %) des 97 enfants présentaient une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, parmi lesquels 10 enfants sur les 20 avaient une diminution du percentile de la taille > 30 percentiles entre le début du traitement et la fin du suivi à long terme (allant jusqu'à 5 ans). La taille adulte définitive était disponible pour 14 de ces enfants et a montré que 12 d'entre-eux continuaient à présenter une diminution du percentile de la taille > 15 percentiles, 10 à 12 ans après la fin du traitement. Le traitement combiné par IntronA et ribavirine, administré pour une durée allant jusqu'à 48 semaines, a entraîné une inhibition de la croissance qui a conduit à une réduction de la taille adulte définitive chez certains patients. En particulier, la diminution du percentile moyen de la taille entre l'instauration du traitement et la fin du suivi à long terme a été la plus importante chez les enfants pré-pubères (voir rubrique 4.4).

En outre, des idées suicidaires ou tentatives de suicide ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes (2,4 % vs 1 %) au cours du traitement et pendant les 6 mois de suivi post-thérapeutique. Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables listés dans le **Tableau 2** sont basés sur l'expérience issue des deux essais cliniques multicentriques chez l'enfant et l'adolescent. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 2</b> Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités par IntronA en association avec la ribavirine	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b> Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
<b>Affections endocriniennes</b> Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie <sup>§</sup> , hyperuricémie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idées suicidaires, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
<b>Affections du système nerveux<sup>§</sup></b> Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
<b>Affections oculaires</b> Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
<b>Affections vasculaires</b> Fréquent :	Bouffées vasomotrices, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
<b>Affections hépatobiliaires</b> Fréquent :	Fonction hépatique anormale
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Fréquent :	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre <sup>§</sup> , symptômes pseudo-grippaux <sup>§</sup> , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
<b>Investigations</b> Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) <sup>§</sup>
<b>Lésions et intoxications</b> Fréquent :	Lacération cutanée

<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4

#### 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**

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle fréquent des signes vitaux sont indiqués.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : interféron alfa-2b, code ATC : L03AB05

IntronA est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19 300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité d'IntronA est exprimée en Unités Internationales (UI), 1 mg de protéine d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à  $2,6 \times 10^8$  UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. IntronA a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Il a révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

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

#### Hépatite B chronique

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag-Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pas pu être démontrée. En outre, les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

#### Hépatite C chronique chez les patients adultes

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée obtenu est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % obtenu dans une étude réalisée auprès de patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 essais cliniques randomisés de Phase III chez 2 552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les essais comparaient l'efficacité d'IntronA utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces essais avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage ARN-VHC positif par la méthode « polymerase chain reaction » (PCR) (> 100 copies/mL), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALAT sériques anormales.

IntronA a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces essais cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients ont été suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour

les groupes de traitement traités pendant un an avec IntronA seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration d’IntronA avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l’efficacité d’IntronA dans le traitement de l’hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l’association IntronA + ribavirine, comparé à IntronA seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice relatif de l’association IntronA + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces essais augmentent avec l’observance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu IntronA en association avec la ribavirine et qui ont reçu  $\geq 80\%$  de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois après un an de traitement supérieure à celle des patients qui avaient pris  $< 80\%$  de leur traitement (56 % vs 32 % dans l’essai C/198-580).

<b>Tableau 3</b> Taux de réponse virologique prolongée avec IntronA + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale			
<b>Génotype VHC</b>	<b>I N = 503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N = 505 (C/198-580)</b>
<b>Tous les génotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Génotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 $\leq 2$ millions de copies/mL	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 $> 2$ millions de copies/mL	3 %	27 %	29 %
<b>Génotype 2/3</b>	<b>31 %</b>	<b>65 %</b>	<b>79 %</b>

I IntronA (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1 000/1 200 mg/jour)

#### *Patients co-infectés VHC-VIH*

Deux essais cliniques ont été conduits chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par rapport à celui chez les patients qui ont reçu l’interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux essais cliniques. L’Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique, a inclus 412 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (1,5  $\mu$ g/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L’Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique, a inclus 95 patients adultes non préalablement traités avec une hépatite C chronique et co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l’interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150  $\mu$ g/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit IntronA (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1 200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec

une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800 000 UI/mL (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

<b>Tableau 4</b> Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par IntronA en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	<b>Etude 1<sup>1</sup></b>			<b>Etude 2<sup>2</sup></b>		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p <sup>a</sup>	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 <sup>c</sup> µg/semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	IntronA (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1 200 mg/jour) <sup>d</sup>	Valeur p <sup>b</sup>
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

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

b : valeur de p basée sur le test du Chi<sup>2</sup>.

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

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

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

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

#### *Patients rechuteurs*

Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux essais cliniques avec IntronA en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine à l'IntronA a augmenté jusqu'à 10 fois l'efficacité d'IntronA utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/mL par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALAT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Dans une large étude, 1 071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie négative à long terme. Un suivi à long terme sur au moins 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 462 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients porteurs d'une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### Hépatite C chronique chez l'enfant et l'adolescent

Trois essais cliniques ont été conduits chez les enfants et les adolescents ; deux avec l'association interféron standard et ribavirine, une avec l'association interféron pégylé et ribavirine. Le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu IntronA en association avec de la ribavirine par

rapport à celui obtenu chez les patients qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine.

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux essais multicentriques et ont reçu IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 6,4 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants avec une hépatite C légère à modérée. Dans les deux essais multicentriques, les taux de réponse virologique prolongée chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données dans ces deux essais multicentriques chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5</b> Réponse virologique prolongée chez des enfants et adolescents non préalablement traités	
	<b>IntronA 3 MUI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour</b>
Réponse tous génotypes confondus <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Nombre (%) de patients

<sup>a</sup> Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en-dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

#### *Données d'efficacité à long terme*

Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans, a inclus 97 patients pédiatriques présentant une hépatite C chronique ayant été traités par interféron standard dans les essais multicentriques. Soixante-dix pour cent (68/97) de l'ensemble des sujets enrôlés ont terminé cette étude, parmi lesquels 75 % (42/56) étaient toujours répondeurs. L'objectif de l'étude était d'évaluer annuellement la persistance de la réponse virologique prolongée (RVP) et d'évaluer l'impact d'une négativité virale continue sur les paramètres cliniques chez les patients qui présentaient une réponse virologique prolongée 24 semaines après l'arrêt d'un traitement de 48 semaines par interféron alfa-2b et ribavirine. Tous les enfants sauf 1 ont maintenu leur réponse virologique prolongée au cours du suivi à long terme après la fin du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier pour la réponse virologique prolongée sur 5 ans est de 98 % [IC 95 % : 95 %, 100 %] pour les patients pédiatriques traités par interféron alfa-2b et ribavirine. De plus, 98 % (51/52) des patients avec un taux d'ALAT normal à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi ont conservé un taux d'ALAT normal à leur dernière visite.

La RVP obtenue après un traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron alfa-2b non pégylé et ribavirine permet de maintenir une virémie négative à long terme ce qui conduit à une résolution de l'infection hépatique et une « guérison » clinique de l'hépatite chronique à virus C. Cependant, cela n'exclut pas la survenue d'évènements hépatiques chez les patients présentant une cirrhose (y compris un hépatocarcinome).

#### *Résultats issus de l'essai clinique conduit avec l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine*

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable ont été inclus dans un essai multicentrique et ont été traités par l'association interféron alfa-2b pégylé 60 µg/m<sup>2</sup> et ribavirine 15 mg/kg par jour, une fois par semaine pendant 24 à 48 semaines en fonction du génotype du VHC et de leur charge virale initiale. Tous les patients devaient être suivis pendant 24 semaines à l'issue du traitement. Au total, 107 patients ont

reçu le traitement dont 52 % étaient des filles, 89 % étaient des Caucasiens, 67 % présentaient un VHC de génotype 1 et 63 % étaient âgés de moins de 12 ans. La population incluse était principalement constituée d'enfants présentant une hépatite C légère à modérée. Du fait de l'absence de données chez les enfants ayant une progression rapide de la maladie et du risque d'effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b pégylé et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubrique 4.4 des RCP de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b pégylé). Les résultats de l'étude sont résumés dans le **Tableau 6**.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'IntronA a été étudiée chez des volontaires sains après administration de doses uniques de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> et 10 millions d'UI par voie sous-cutanée, et de doses de 5 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrées par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C<sub>max</sub> a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après injection étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en-dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion puis ont diminué un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en-dessous de la limite de détection.

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu IntronA dans le cadre d'essais cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique de l'apparition de facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

### Enfants et adolescents

Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée d'IntronA solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 7**. Les propriétés pharmacocinétiques d'IntronA et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Paramètre	Ribavirine	IntronA
	15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	3 MUI/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/h/kg	0,27 (27)	Non effectuée

\* ASC<sub>12</sub> (ng.h/mL) pour la ribavirine ; ASC<sub>0-24</sub> (UI.h/mL) pour IntronA

### Passage dans le liquide séminal

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10<sup>6</sup> UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b recombinant n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement fœtal ou la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>. L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagenicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets mutagènes.

### IntronA et ribavirine

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement. Les résultats de la toxicité préclinique chez de jeunes animaux ont montré une diminution mineure, liée à

la dose, de la croissance générale chez les rats nouveau-nés ayant reçu de la ribavirine (si IntronA doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 5.3 du RCP de Rebetol).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique anhydre  
Phosphate monosodique monohydraté  
Edétate disodique  
Chlorure de sodium  
Métacrésol  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après ouverture du flacon : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de sept jours.

IntronA peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

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

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

Ne pas congeler.

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

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

2,5 mL de solution (correspondant à 25 MUI) contenus dans un flacon multidose (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

IntronA se présente sous forme de :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants

- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants
  - Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 24 tampons nettoyants
  - Boîte de 12 flacons
  - Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants
  - Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants
  - Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 144 tampons nettoyants
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Veuillez vous assurer de choisir une présentation et un dosage appropriés.

IntronA solution injectable ou pour perfusion peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter IntronA »).

Préparation d'IntronA pour perfusion intraveineuse : La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'administration. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, IntronA solution injectable ou pour perfusion doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

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

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

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

EU/1/99/127/027  
 EU/1/99/127/028  
 EU/1/99/127/029  
 EU/1/99/127/030  
 EU/1/99/127/043  
 EU/1/99/127/044  
 EU/1/99/127/048  
 EU/1/99/127/049  
 EU/1/99/127/050  
 EU/1/99/127/051  
 EU/1/99/127/052

EU/1/99/127/053

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

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

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

**A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

IntronA 3 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b

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

Un flacon contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 0,5 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
1 flacon à usage unique  
1 flacon à usage unique, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
6 flacons à usage unique, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
12 flacons à usage unique, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.  
A diluer avant utilisation par voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

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

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

EU/1/99/127/011 1 flacon à usage unique  
EU/1/99/127/012 1 flacon à usage unique, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
EU/1/99/127/013 6 flacons à usage unique, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/014 12 flacons à usage unique, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IntronA 3 MUI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**Étiquette du flacon**

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

IntronA 3 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

3 millions d'UI/0,5 mL

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Etui extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

IntronA 5 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b

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

Un flacon contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 0,5 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
1 flacon à usage unique  
1 flacon à usage unique, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
6 flacons à usage unique, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
12 flacons à usage unique, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.  
A diluer avant utilisation par voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

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

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

EU/1/99/127/015 1 flacon à usage unique  
EU/1/99/127/016 1 flacon à usage unique, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
EU/1/99/127/017 6 flacons à usage unique, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/018 12 flacons à usage unique, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IntronA 5 MUI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE- CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**Étiquette du flacon**

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

IntronA 5 millions UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5 millions d'UI/0,5 mL

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Etui extérieur**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

IntronA 10 millions UI/mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b

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

Un flacon contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 millions UI/mL solution injectable ou pour perfusion  
1 flacon à usage unique  
1 flacon à usage unique, 1 seringue de 2 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
6 flacons à usage unique, 6 seringues de 2 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
12 flacons à usage unique, 12 seringues de 2 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.  
A diluer avant utilisation par voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

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

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

EU/1/99/127/019 1 flacon à usage unique  
EU/1/99/127/020 1 flacon à usage unique, 1 seringue de 2 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant  
EU/1/99/127/021 6 flacons à usage unique, 6 seringues de 2 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/022 12 flacons à usage unique, 12 seringues de 2 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IntronA 10 MUI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**Étiquette du flacon**

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

IntronA 10 millions UI/mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

10 millions d'UI/mL

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 18 millions UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b

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

Un flacon contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 3 mL de solution.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

18 millions UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion

1 flacon multidose

1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants

1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants

2 flacons multidose

2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants

2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants

12 flacons multidose

12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants

12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants

### 5. MODÉ ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

A diluer avant utilisation par voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.**

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

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

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

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

EU/1/99/127/023 1 flacon multidose  
EU/1/99/127/024 1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/045 1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/025 2 flacons multidose  
EU/1/99/127/041 2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/046 2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/026 12 flacons multidose  
EU/1/99/127/042 12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/047 12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IntronA 18 MUI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Etiquette du flacon

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

IntronA 18 millions UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

18 millions d'UI/3 mL

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IntronA 25 millions UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b

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

Un flacon contient 25 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 2,5 mL de solution.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

25 millions UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
1 flacon multidose  
1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants  
1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants  
1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 12 tampons nettoyants  
2 flacons multidose  
2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants  
2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants  
2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 24 tampons nettoyants  
12 flacons multidose  
12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants  
12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants  
12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 144 tampons nettoyants

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.  
A diluer avant utilisation par voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

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

EU/1/99/127/027 1 flacon multidose  
EU/1/99/127/028 1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/048 1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/051 1 flacon multidose, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 12 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/029 2 flacons multidose  
EU/1/99/127/043 2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/049 2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/052 2 flacons multidose, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 24 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/030 12 flacons multidose  
EU/1/99/127/044 12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/050 12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants  
EU/1/99/127/053 12 flacons multidose, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 144 tampons nettoyants

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

IntronA 25 MUI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE- CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

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

**Étiquette du flacon**

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

IntronA 25 millions UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion  
interféron alfa-2b  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

25 millions d'UI/2,5 mL

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### IntronA 3 millions d'UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion interféron alfa-2b

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA
3. Comment utiliser IntronA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IntronA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé ?**

IntronA (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères.

IntronA est utilisé chez les patients adultes pour traiter certains troubles du sang, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, ou de la peau, qui sont susceptibles de s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Parmi ceux-ci se trouvent la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, les tumeurs carcinoïdes, et le mélanome malin.

IntronA est également utilisé chez les patients adultes pour traiter les hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

IntronA est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents, non préalablement traités pour une hépatite C chronique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA ?**

##### **N'utilisez jamais IntronA**

- si vous êtes allergique à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie.
- si vous avez une maladie hépatique avancée décompensée (non contrôlée).
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone).
- si vous avez des antécédents de convulsions.

- si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre les infections).
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée.
- si vous êtes traité par telbivudine (voir rubrique « Autres médicaments et IntronA »).

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux graves, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser IntronA

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
- si vous êtes traité pour une maladie mentale ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une dépression (tels des sentiments de tristesse, de découragement) ou des idées suicidaires ou d'homicide (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique « N'utilisez jamais IntronA »).
- si vous avez une cirrhose ou d'autres problèmes au foie (autres que l'hépatite B ou C).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec IntronA.
- lorsque vous recevez IntronA, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir rubrique « Autres médicaments et IntronA ».
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et muqueuses de la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, une maladie du foie, des problèmes de thyroïde, du diabète ou une tension artérielle élevée ou basse.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance ; idées suicidaires ou tentative de suicide, ou si vous avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

### **Autres médicaments et IntronA**

IntronA accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par IntronA.

Patients ayant également une infection VIH : l'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association d'IntronA et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera chez vous l'apparition de signes et symptômes de ces maladies (veuillez vous assurer d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association IntronA et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges).

Si vous prenez de la telbivudine avec un interféron pégylé alfa-2a ou tout type de médicament injectable à base d'interféron, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **IntronA avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Pendant votre traitement par IntronA, votre médecin peut vous demander de boire davantage pour éviter une baisse de tension artérielle.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque IntronA est utilisé en association avec la ribavirine, la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Par conséquent, les patients de sexe féminin mais aussi ceux de sexe masculin doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels s'il existe un risque de grossesse :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un patient de sexe masculin, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, n'allaites pas votre enfant si vous êtes traitée par IntronA. Lors d'un traitement en association avec la ribavirine, veuillez lire attentivement les notices d'information respectives des médicaments contenant de la ribavirine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

**IntronA** contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser IntronA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a prescrit IntronA spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte d'IntronA à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous vous injectez vous-même IntronA, veuillez vous assurer que la dose qui vous a été prescrite est réellement fournie dans la boîte de médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Leucémie à tricholeucocytes : 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Leucémie myéloïde chronique : 4-5 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour, injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Myélome multiple : 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Lymphomes folliculaires : En association avec la chimiothérapie, 5 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Tumeur carcinoïde : 5 millions d'UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Mélanome malin : Traitement d'induction : 20 millions d'UI/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, administrés quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. Traitement d'entretien :

10 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin peut prescrire une dose différente d'IntronA, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : cytarabine, ribavirine). Si IntronA vous a été prescrit en association avec un autre médicament, veuillez vous reporter également à la notice de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet d'IntronA est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

IntronA est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que IntronA est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu grasseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir rubrique « COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA » à la fin de la notice).

Perfusion intraveineuse :

La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'utilisation. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Une dose d'IntronA est administrée chaque jour prévu. IntronA est administré soit tous les jours (5 ou 7 fois par semaine), ou trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi.

Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même, ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez IntronA aussi longtemps que prescrit.

**Si vous avez utilisé plus d'IntronA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

**Si vous oubliez d'utiliser IntronA**

Si vous vous administrez vous-même le traitement, ou si vous êtes en charge d'un enfant prenant IntronA avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce médicament tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

### **Système nerveux central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant IntronA seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par IntronA en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

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

Au cours d'un traitement d'un an par IntronA en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Dix à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre IntronA et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très graves. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à IntronA. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très graves sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; essoufflement, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense ou irritation de la peau ou des muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables graves nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos globules blancs (cellules qui luttent contre l'infection), globules rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables. Une réduction modérée et habituellement réversible des trois types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes, a été rapportée.

Au début du traitement avec IntronA, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous développez ces symptômes.

Les effets indésirables éventuels listés ci-dessous sont regroupés par fréquence de survenue :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus de 1 patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminée</b>	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Effets indésirables très fréquemment rapportés :*

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, modifications de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois sévère), essoufflement, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

*Effets indésirables fréquemment rapportés :*

soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), altération du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur à l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

infection bactérienne, sensation de fourmillements et péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

*Effets indésirables rarement rapportés :*

pneumonie.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

tension artérielle basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur au dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés. Il s'agit d'une maladie dans laquelle l'organisme a arrêté ou réduit la production de globules rouges. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements vasculaires cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

#### *Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, une manie (enthousiasme excessif ou immodéré), des troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation), une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), une fibrose pulmonaire (lésion des poumons) et réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B) ont été rapportés avec l'utilisation d'IntronA.

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par IntronA.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver IntronA**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas sept jours. IntronA peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence d'IntronA.

Après prélèvement de la dose, tout médicament non utilisé doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient IntronA

- Le principe actif est l'interféron alfa-2b recombinant. Chaque flacon contient 3 millions d'UI dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que IntronA et contenu de l'emballage extérieur

IntronA se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour perfusion. La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

IntronA est disponible dans quatre présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3619111  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

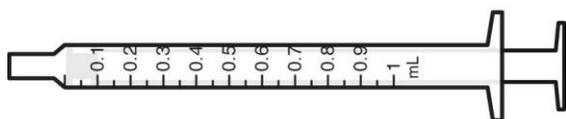
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

*Seringue avec une aiguille non fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue (par exemple de 1 mL) ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### **IntronA 5 millions d'UI/0,5 mL solution injectable ou pour perfusion** interféron alfa-2b

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA
3. Comment utiliser IntronA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IntronA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé ?**

IntronA (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères.

IntronA est utilisé chez les patients adultes pour traiter certains troubles du sang, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, ou de la peau, qui sont susceptibles de s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Parmi ceux-ci se trouvent la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, les tumeurs carcinoïdes, et le mélanome malin.

IntronA est également utilisé chez les patients adultes pour traiter les hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

IntronA est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents, non préalablement traités pour une hépatite C chronique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA ?**

##### **N'utilisez jamais IntronA**

- si vous êtes allergique à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie.
- si vous avez une maladie hépatique avancée décompensée (non contrôlée).
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone).
- si vous avez des antécédents de convulsions.

- si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre les infections).
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée.
- si vous êtes traité par telbivudine (voir rubrique « Autres médicaments et IntronA »).

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux graves, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser IntronA

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
- si vous êtes traité pour une maladie mentale ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une dépression (tels des sentiments de tristesse, de découragement) ou des idées suicidaires ou d'homicide (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique « N'utilisez jamais IntronA »).
- si vous avez une cirrhose ou d'autres problèmes au foie (autres que l'hépatite B ou C).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec IntronA.
- lorsque vous recevez IntronA, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir rubrique « Autres médicaments et IntronA ».
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et muqueuses de la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, une maladie du foie, des problèmes de thyroïde, du diabète ou une tension artérielle élevée ou basse.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance ; idées suicidaires ou tentative de suicide, ou si vous avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

### **Autres médicaments et IntronA**

IntronA accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par IntronA.

Patients ayant également une infection VIH : l'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association d'IntronA et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera chez vous l'apparition de signes et symptômes de ces maladies (veuillez vous assurer d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association IntronA et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges).

Si vous prenez de la telbivudine avec un interféron pégylé alfa-2a ou tout type de médicament injectable à base d'interféron, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **IntronA avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Pendant votre traitement par IntronA, votre médecin peut vous demander de boire davantage pour éviter une baisse de tension artérielle.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque IntronA est utilisé en association avec la ribavirine, la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Par conséquent, les patients de sexe féminin mais aussi ceux de sexe masculin doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels s'il existe un risque de grossesse :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un patient de sexe masculin, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, n'allaites pas votre enfant si vous êtes traitée par IntronA. Lors d'un traitement en association avec la ribavirine, veuillez lire attentivement les notices d'information respectives des médicaments contenant de la ribavirine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

**IntronA** contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser IntronA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a prescrit IntronA spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte d'IntronA à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous vous injectez vous-même IntronA, veuillez vous assurer que la dose qui vous a été prescrite est réellement fournie dans la boîte de médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Leucémie à tricholeucocytes : 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Leucémie myéloïde chronique : 4-5 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour, injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Myélome multiple : 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Lymphomes folliculaires : En association avec la chimiothérapie, 5 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Tumeur carcinoïde : 5 millions d'UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Mélanome malin : Traitement d'induction : 20 millions d'UI/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, administrés quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. Traitement d'entretien :

10 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin peut prescrire une dose différente d'IntronA, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : cytarabine, ribavirine). Si IntronA vous a été prescrit en association avec un autre médicament, veuillez vous reporter également à la notice de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet d'IntronA est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

IntronA est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que IntronA est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir rubrique « COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA » à la fin de la notice).

Perfusion intraveineuse :

La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'utilisation. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Une dose d'IntronA est administrée chaque jour prévu. IntronA est administré soit tous les jours (5 ou 7 fois par semaine), ou trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi.

Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même, ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez IntronA aussi longtemps que prescrit.

**Si vous avez utilisé plus d'IntronA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

**Si vous oubliez d'utiliser IntronA**

Si vous vous administrez vous-même le traitement, ou si vous êtes en charge d'un enfant prenant IntronA avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce médicament tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

### **Système nerveux central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant IntronA seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par IntronA en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

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

Au cours d'un traitement d'un an par IntronA en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Dix à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre IntronA et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très graves. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à IntronA. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très graves sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; essoufflement, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense ou irritation de la peau ou des muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables graves nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos globules blancs (cellules qui luttent contre l'infection), globules rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables. Une réduction modérée et habituellement réversible des trois types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes, a été rapportée.

Au début du traitement avec IntronA, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous développez ces symptômes.

Les effets indésirables éventuels listés ci-dessous sont regroupés par fréquence de survenue :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus de 1 patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminée</b>	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Effets indésirables très fréquemment rapportés :*

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, modifications de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois sévère), essoufflement, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

*Effets indésirables fréquemment rapportés :*

soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), altération du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur à l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

infection bactérienne, sensation de fourmillements et péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

*Effets indésirables rarement rapportés :*

pneumonie.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

tension artérielle basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur au dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés. Il s'agit d'une maladie dans laquelle l'organisme a arrêté ou réduit la production de globules rouges. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements vasculaires cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

#### *Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, une manie (enthousiasme excessif ou immodéré), des troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation), une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), une fibrose pulmonaire (lésion des poumons) et réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B) ont été rapportés avec l'utilisation d'IntronA.

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par IntronA.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver IntronA**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas sept jours. IntronA peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence d'IntronA.

Après prélèvement de la dose, tout médicament non utilisé doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient IntronA

- Le principe actif est l'interféron alfa-2b recombinant. Chaque flacon contient 5 millions d'UI dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que IntronA et contenu de l'emballage extérieur

IntronA se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour perfusion. La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

IntronA est disponible dans quatre présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 1 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3619111  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

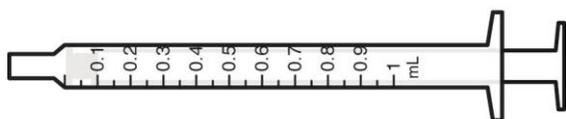
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

*Seringue avec une aiguille non fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue (par exemple de 1 mL) ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### **IntronA 10 millions d'UI/mL solution injectable ou pour perfusion** interféron alfa-2b

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA
3. Comment utiliser IntronA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IntronA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé ?**

IntronA (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères.

IntronA est utilisé chez les patients adultes pour traiter certains troubles du sang, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, ou de la peau, qui sont susceptibles de s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Parmi ceux-ci se trouvent la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, les tumeurs carcinoïdes, et le mélanome malin.

IntronA est également utilisé chez les patients adultes pour traiter les hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

IntronA est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents, non préalablement traités pour une hépatite C chronique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA ?**

##### **N'utilisez jamais IntronA**

- si vous êtes allergique à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie.
- si vous avez une maladie hépatique avancée décompensée (non contrôlée).
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone).
- si vous avez des antécédents de convulsions.

- si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre les infections).
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée.
- si vous êtes traité par telbivudine (voir rubrique « Autres médicaments et IntronA »).

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux graves, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser IntronA

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
- si vous êtes traité pour une maladie mentale ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une dépression (tels des sentiments de tristesse, de découragement) ou des idées suicidaires ou d'homicide (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique « N'utilisez jamais IntronA »).
- si vous avez une cirrhose ou d'autres problèmes au foie (autres que l'hépatite B ou C).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec IntronA.
- lorsque vous recevez IntronA, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir rubrique « Autres médicaments et IntronA ».
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et muqueuses de la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, une maladie du foie, des problèmes de thyroïde, du diabète ou une tension artérielle élevée ou basse.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance ; idées suicidaires ou tentative de suicide, ou si vous avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

### **Autres médicaments et IntronA**

IntronA accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par IntronA.

Patients ayant également une infection VIH : l'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association d'IntronA et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera chez vous l'apparition de signes et symptômes de ces maladies (veuillez vous assurer d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association IntronA et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges).

Si vous prenez de la telbivudine avec un interféron pégylé alfa-2a ou tout type de médicament injectable à base d'interféron, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **IntronA avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Pendant votre traitement par IntronA, votre médecin peut vous demander de boire davantage pour éviter une baisse de tension artérielle.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque IntronA est utilisé en association avec la ribavirine, la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Par conséquent, les patients de sexe féminin mais aussi ceux de sexe masculin doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels s'il existe un risque de grossesse :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un patient de sexe masculin, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, n'allaites pas votre enfant si vous êtes traitée par IntronA. Lors d'un traitement en association avec la ribavirine, veuillez lire attentivement les notices d'information respectives des médicaments contenant de la ribavirine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

**IntronA** contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 1 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser IntronA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a prescrit IntronA spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte d'IntronA à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous vous injectez vous-même IntronA, veuillez vous assurer que la dose qui vous a été prescrite est réellement fournie dans la boîte de médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Leucémie à tricholeucocytes : 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Leucémie myéloïde chronique : 4-5 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour, injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Myélome multiple : 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Lymphomes folliculaires : En association avec la chimiothérapie, 5 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Tumeur carcinoïde : 5 millions d'UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Mélanome malin : Traitement d'induction : 20 millions d'UI/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, administrés quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. Traitement d'entretien :

10 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin peut prescrire une dose différente d'IntronA, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : cytarabine, ribavirine). Si IntronA vous a été prescrit en association avec un autre médicament, veuillez vous reporter également à la notice de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet d'IntronA est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

IntronA est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que IntronA est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir rubrique « COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA » à la fin de la notice).

Perfusion intraveineuse :

La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'utilisation. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Une dose d'IntronA est administrée chaque jour prévu. IntronA est administré soit tous les jours (5 ou 7 fois par semaine), ou trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi.

Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même, ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez IntronA aussi longtemps que prescrit.

**Si vous avez utilisé plus d'IntronA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

**Si vous oubliez d'utiliser IntronA**

Si vous vous administrez vous-même le traitement, ou si vous êtes en charge d'un enfant prenant IntronA avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce médicament tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

### **Système nerveux central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant IntronA seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par IntronA en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

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

Au cours d'un traitement d'un an par IntronA en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Dix à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre IntronA et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très graves. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à IntronA. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très graves sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; essoufflement, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense ou irritation de la peau ou des muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables graves nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos globules blancs (cellules qui luttent contre l'infection), globules rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables. Une réduction modérée et habituellement réversible des trois types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes, a été rapportée.

Au début du traitement avec IntronA, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous développez ces symptômes.

Les effets indésirables éventuels listés ci-dessous sont regroupés par fréquence de survenue :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus de 1 patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminée</b>	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Effets indésirables très fréquemment rapportés :*

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, modifications de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois sévère), essoufflement, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

*Effets indésirables fréquemment rapportés :*

soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), altération du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur à l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

infection bactérienne, sensation de fourmillements et péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

*Effets indésirables rarement rapportés :*

pneumonie.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

tension artérielle basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur au dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés. Il s'agit d'une maladie dans laquelle l'organisme a arrêté ou réduit la production de globules rouges. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements vasculaires cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

#### *Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, une manie (enthousiasme excessif ou immodéré), des troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation), une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), une fibrose pulmonaire (lésion des poumons) et réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B) ont été rapportés avec l'utilisation d'IntronA.

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par IntronA.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver IntronA**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas sept jours. IntronA peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence d'IntronA.

Après prélèvement de la dose, tout médicament non utilisé doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient IntronA

- Le principe actif est l'interféron alfa-2b recombinant. Chaque flacon contient 10 millions d'UI dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que IntronA et contenu de l'emballage extérieur

IntronA se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour perfusion. La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

IntronA est disponible dans quatre présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 1 seringue de 2 mL, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons, 6 seringues de 2 mL, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 12 seringues de 2 mL, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3619111  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

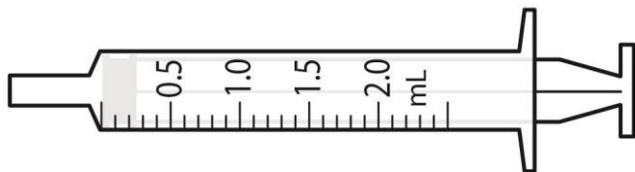
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

*Seringue avec une aiguille non fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue (par exemple de 2 mL) ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### IntronA 18 millions d'UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion interféron alfa-2b

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA
3. Comment utiliser IntronA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IntronA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé ?**

IntronA (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères.

IntronA est utilisé chez les patients adultes pour traiter certains troubles du sang, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, ou de la peau, qui sont susceptibles de s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Parmi ceux-ci se trouvent la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, les tumeurs carcinoïdes, et le mélanome malin.

IntronA est également utilisé chez les patients adultes pour traiter les hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

IntronA est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents, non préalablement traités pour une hépatite C chronique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA ?**

##### **N'utilisez jamais IntronA**

- si vous êtes allergique à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie.
- si vous avez une maladie hépatique avancée décompensée (non contrôlée).
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone).
- si vous avez des antécédents de convulsions.

- si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre les infections).
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée.
- si vous êtes traité par telbivudine (voir rubrique « Autres médicaments et IntronA »).

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux graves, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser IntronA

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir rubrique « Grossesse et allaitement »)
- si vous êtes traité pour une maladie mentale ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une dépression (tels des sentiments de tristesse, de découragement) ou des idées suicidaires ou d'homicide (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique « N'utilisez jamais IntronA »).
- si vous avez une cirrhose ou d'autres problèmes au foie (autres que l'hépatite B ou C).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec IntronA.
- lorsque vous recevez IntronA, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir rubrique « Autres médicaments et IntronA ».
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et muqueuses de la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, une maladie du foie, des problèmes de thyroïde, du diabète ou une tension artérielle élevée ou basse.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance ; idées suicidaires ou tentative de suicide, ou si vous avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

### **Autres médicaments et IntronA**

IntronA accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par IntronA.

Patients ayant également une infection VIH : l'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association d'IntronA et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera chez vous l'apparition de signes et symptômes de ces maladies (veuillez vous assurer d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association IntronA et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges).

Si vous prenez de la telbivudine avec un interféron pégylé alfa-2a ou tout type de médicament injectable à base d'interféron, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **IntronA avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Pendant votre traitement par IntronA, votre médecin peut vous demander de boire davantage pour éviter une baisse de tension artérielle.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque IntronA est utilisé en association avec la ribavirine, la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Par conséquent, les patients de sexe féminin mais aussi ceux de sexe masculin doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels s'il existe un risque de grossesse :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un patient de sexe masculin, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, n'allaites pas votre enfant si vous êtes traitée par IntronA. Lors d'un traitement en association avec la ribavirine, veuillez lire attentivement les notices d'information respectives des médicaments contenant de la ribavirine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

**IntronA** contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 3 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser IntronA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a prescrit IntronA spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte d'IntronA à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous vous injectez vous-même IntronA, veuillez vous assurer que la dose qui vous a été prescrite est réellement fournie dans la boîte de médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Leucémie à tricholeucocytes : 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Leucémie myéloïde chronique : 4-5 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour, injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Myélome multiple : 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Lymphomes folliculaires : En association avec la chimiothérapie, 5 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Tumeur carcinoïde : 5 millions d'UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Mélanome malin : Traitement d'induction : 20 millions d'UI/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, administrés quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. Traitement d'entretien :

10 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin peut prescrire une dose différente d'IntronA, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : cytarabine, ribavirine). Si IntronA vous a été prescrit en association avec un autre médicament, veuillez vous reporter également à la notice de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet d'IntronA est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

IntronA est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que IntronA est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir rubrique « COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA » à la fin de la notice).

Perfusion intraveineuse :

La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'utilisation. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Une dose d'IntronA est administrée chaque jour prévu. IntronA est administré soit tous les jours (5 ou 7 fois par semaine), ou trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même, ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez IntronA aussi longtemps que prescrit.

**Si vous avez utilisé plus d'IntronA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

**Si vous oubliez d'utiliser IntronA**

Si vous vous administrez vous-même le traitement, ou si vous êtes en charge d'un enfant prenant IntronA avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce médicament tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

### **Système nerveux central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant IntronA seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par IntronA en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

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

Au cours d'un traitement d'un an par IntronA en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Dix à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre IntronA et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très graves. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à IntronA. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très graves sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; essoufflement, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense ou irritation de la peau ou des muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables graves nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos globules blancs (cellules qui luttent contre l'infection), globules rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables. Une réduction modérée et habituellement réversible des trois types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes, a été rapportée.

Au début du traitement avec IntronA, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous développez ces symptômes.

Les effets indésirables éventuels listés ci-dessous sont regroupés par fréquence de survenue :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus de 1 patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminée</b>	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Effets indésirables très fréquemment rapportés :*

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, modifications de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois sévère), essoufflement, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

*Effets indésirables fréquemment rapportés :*

soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), altération du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur à l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

infection bactérienne, sensation de fourmillements et péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

*Effets indésirables rarement rapportés :*

pneumonie.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

tension artérielle basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur au dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés. Il s'agit d'une maladie dans laquelle l'organisme a arrêté ou réduit la production de globules rouges. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements vasculaires cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

#### *Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, une manie (enthousiasme excessif ou immodéré), des troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation), une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), une fibrose pulmonaire (lésion des poumons) et réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B) ont été rapportés avec l'utilisation d'IntronA.

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par IntronA.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver IntronA**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas sept jours. IntronA peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être éliminé.

Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours entre +2°C et +8°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence d'IntronA.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient IntronA**

- Le principe actif est l'interféron alfa-2b recombinant. Chaque flacon contient 18 millions d'UI dans 3 mL de solution.

- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.
- Un mL de solution contient 6 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

### Qu'est-ce que IntronA et contenu de l'emballage extérieur

IntronA se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour perfusion. La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

IntronA est disponible sous neuf présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel.: +370 5 278 02 47  
 msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
 Тел.: +359 2 819 3737  
 info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
 Tel.: +420 233 010 111  
 dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 888 53 00  
 hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
 Tlf: +45 44824000  
 dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
 malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

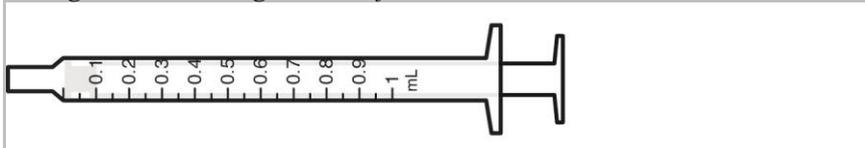
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

### *Seringue avec une aiguille non fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue (par exemple de 1 mL) ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains.

Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume à prélever en fonction de la dose :

Volume (mL)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant IntronA 18 millions d'UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

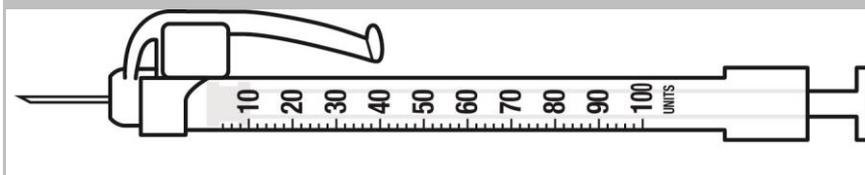
Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, assurez-vous de remettre le flacon dans le réfrigérateur.

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

*Seringue avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille (seringue BD SafetyGlide) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Tournez le dispositif de protection de l'aiguille pour permettre une orientation oblique ou une bonne lisibilité de la graduation.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains.

Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin (Schéma A).

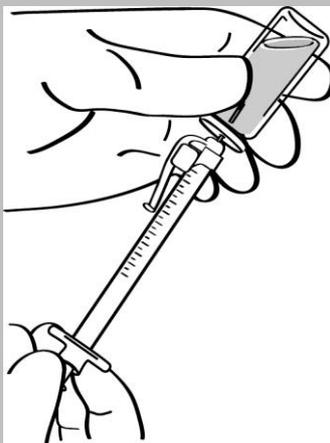


Schéma A

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume à prélever en fonction de la dose :

Volume (mL)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant IntronA 18 millions d'UI/3 mL solution injectable ou pour perfusion
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

#### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. Pour le confort de l'utilisateur, le dispositif de protection de l'aiguille peut être tourné pour faciliter l'injection (Schéma B).

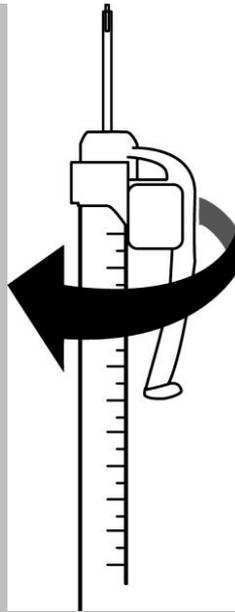


Schéma B

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de  $45^{\circ}$  à  $90^{\circ}$ . Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout (Schéma C).

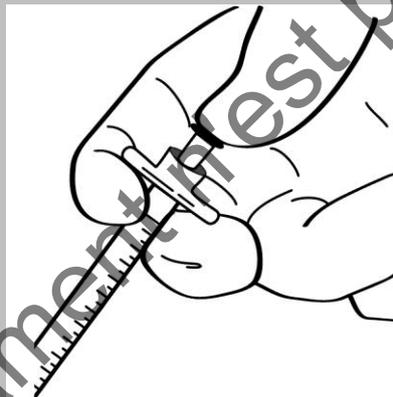


Schéma C

Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrez avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Après retrait du site d'injection, activez le mécanisme de sécurité de la seringue en poussant complètement vers l'avant la tige du système de protection jusqu'à ce qu'elle soit complètement sortie et la pointe de l'aiguille recouverte (Schéma D). Vérifiez visuellement que la tige a été poussée à fond et que la pointe de l'aiguille est recouverte. Si l'activation est impossible, jetez immédiatement dans un collecteur agréé pour objets tranchants. Placez avec précaution la seringue avec l'aiguille fixée dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, assurez-vous de remettre le flacon dans le réfrigérateur.

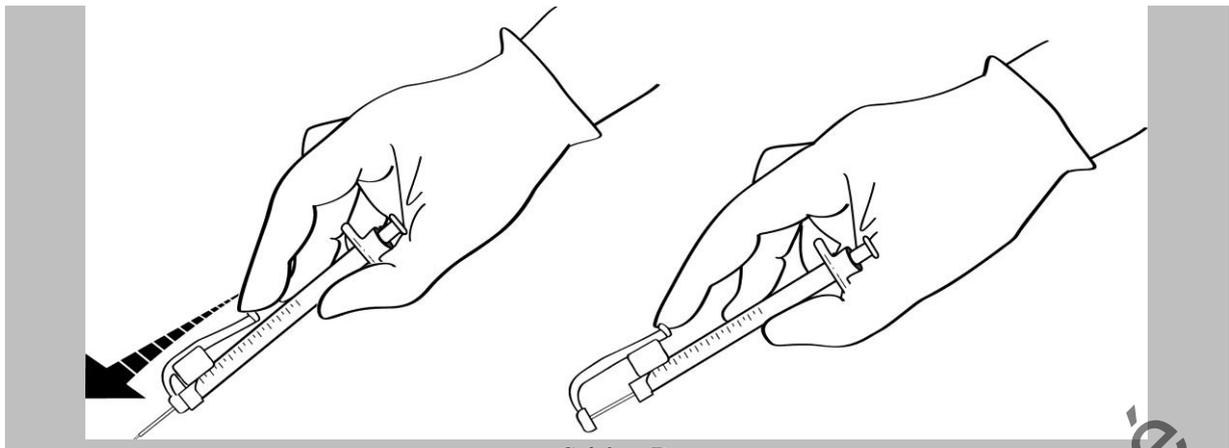


Schéma D

Représentant autorisé :  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgique

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### IntronA 25 millions d'UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion interféron alfa-2b

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA
3. Comment utiliser IntronA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver IntronA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que IntronA et dans quel cas est-il utilisé ?**

IntronA (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères.

IntronA est utilisé chez les patients adultes pour traiter certains troubles du sang, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, ou de la peau, qui sont susceptibles de s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Parmi ceux-ci se trouvent la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes folliculaires, les tumeurs carcinoïdes, et le mélanome malin.

IntronA est également utilisé chez les patients adultes pour traiter les hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

IntronA est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et chez les adolescents, non préalablement traités pour une hépatite C chronique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IntronA ?**

##### **N'utilisez jamais IntronA**

- si vous êtes allergique à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une maladie cardiaque sévère.
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie.
- si vous avez une maladie hépatique avancée décompensée (non contrôlée).
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone).
- si vous avez des antécédents de convulsions.

- si vous avez des antécédents de maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre les infections).
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée.
- si vous êtes traité par telbivudine (voir rubrique « Autres médicaments et IntronA »).

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux graves, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant d'utiliser IntronA

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
- si vous êtes traité pour une maladie mentale ou avez eu dans le passé un traitement pour tout autre trouble nerveux ou mental, y compris une dépression (tels des sentiments de tristesse, de découragement) ou des idées suicidaires ou d'homicide (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique « N'utilisez jamais IntronA »).
- si vous avez une cirrhose ou d'autres problèmes au foie (autres que l'hépatite B ou C).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec IntronA.
- lorsque vous recevez IntronA, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir rubrique « Autres médicaments et IntronA ».
- si vous présentez ou avez présenté une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin peut vouloir vous surveiller plus étroitement.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IntronA en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par IntronA en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et muqueuses de la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, une maladie du foie, des problèmes de thyroïde, du diabète ou une tension artérielle élevée ou basse.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance ; idées suicidaires ou tentative de suicide, ou si vous avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

### **Autres médicaments et IntronA**

IntronA accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par IntronA.

Patients ayant également une infection VIH : l'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association d'IntronA et de ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera chez vous l'apparition de signes et symptômes de ces maladies (veuillez vous assurer d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association IntronA et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de globules rouges).

Si vous prenez de la telbivudine avec un interféron pégylé alfa-2a ou tout type de médicament injectable à base d'interféron, votre risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes) est augmenté. Ces manifestations peuvent également être plus sévères. Par conséquent, l'association d'IntronA avec la telbivudine est contre-indiquée.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **IntronA avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Pendant votre traitement par IntronA, votre médecin peut vous demander de boire davantage pour éviter une baisse de tension artérielle.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque IntronA est utilisé en association avec la ribavirine, la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître. Par conséquent, les patients de sexe féminin mais aussi ceux de sexe masculin doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels s'il existe un risque de grossesse :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un patient de sexe masculin, vous ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant l'arrêt de votre traitement. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, n'allaites pas votre enfant si vous êtes traitée par IntronA. Lors d'un traitement en association avec la ribavirine, veuillez lire attentivement les notices d'information respectives des médicaments contenant de la ribavirine.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

**IntronA** contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 2,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser IntronA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a prescrit IntronA spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte d'IntronA à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous vous injectez vous-même IntronA, veuillez vous assurer que la dose qui vous a été prescrite est réellement fournie dans la boîte de médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m<sup>2</sup> 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Leucémie à tricholeucocytes : 2 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Leucémie myéloïde chronique : 4-5 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour, injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Myélome multiple : 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Lymphomes folliculaires : En association avec la chimiothérapie, 5 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Tumeur carcinoïde : 5 millions d'UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Mélanome malin : Traitement d'induction : 20 millions d'UI/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, administrés quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines. Traitement d'entretien :

10 millions d'UI/m<sup>2</sup>, 3 fois par semaine (un jour sur deux), injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin peut prescrire une dose différente d'IntronA, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : cytarabine, ribavirine). Si IntronA vous a été prescrit en association avec un autre médicament, veuillez vous reporter également à la notice de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet d'IntronA est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

IntronA est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que IntronA est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir rubrique « COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA » à la fin de la notice).

Perfusion intraveineuse :

La perfusion doit être préparée immédiatement avant l'utilisation. N'importe quelle taille de flacon peut être utilisée pour mesurer la dose nécessaire ; cependant, la concentration finale en interféron dans la solution de chlorure de sodium ne doit pas être inférieure à 0,3 million d'UI/mL. La dose appropriée d'IntronA est prélevée du(des) flacon(s), ajoutée à 50 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une poche en PVC ou un flacon de verre pour voie intraveineuse et administrée en 20 minutes.

**Aucun autre médicament ne doit être perfusé en même temps qu'IntronA.**

Une dose d'IntronA est administrée chaque jour prévu. IntronA est administré soit tous les jours (5 ou 7 fois par semaine), ou trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi.

Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même, ou si vous l'administrez à un enfant, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez IntronA aussi longtemps que prescrit.

**Si vous avez utilisé plus d'IntronA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

**Si vous oubliez d'utiliser IntronA**

Si vous vous administrez vous-même le traitement, ou si vous êtes en charge d'un enfant prenant IntronA avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce médicament tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

### **Système nerveux central et troubles psychiatriques :**

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant IntronA seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients se sont effectivement suicidés. Consultez immédiatement si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

*Les enfants et les adolescents* sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par IntronA en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes.

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

Au cours d'un traitement d'un an par IntronA en association avec la ribavirine, certains enfants et adolescents n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Dix à douze ans après la fin du traitement, certains enfants n'avaient toujours pas atteint la taille qu'ils auraient dû avoir.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre IntronA et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très graves. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à IntronA. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très graves sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; essoufflement, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense ou irritation de la peau ou des muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables graves nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos globules blancs (cellules qui luttent contre l'infection), globules rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables. Une réduction modérée et habituellement réversible des trois types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes, a été rapportée.

Au début du traitement avec IntronA, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous développez ces symptômes.

Les effets indésirables éventuels listés ci-dessous sont regroupés par fréquence de survenue :

<b>Très fréquent</b>	(touche plus de 1 patient sur 10)
<b>Fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 100)
<b>Peu fréquent</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 1 000)
<b>Rare</b>	(touche de 1 à 10 patients sur 10 000)
<b>Très rare</b>	(touche moins de 1 patient sur 10 000)
<b>Indéterminée</b>	(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Effets indésirables très fréquemment rapportés :*

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, modifications de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois sévère), essoufflement, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

*Effets indésirables fréquemment rapportés :*

soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), altération du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur à l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

*Effets indésirables peu fréquemment rapportés :*

infection bactérienne, sensation de fourmillements et péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur).

*Effets indésirables rarement rapportés :*

pneumonie.

*Effets indésirables très rarement rapportés :*

tension artérielle basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur au dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés. Il s'agit d'une maladie dans laquelle l'organisme a arrêté ou réduit la production de globules rouges. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et un gonflement des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements vasculaires cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

### *Effets indésirables de fréquence indéterminée :*

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière), des pensées d'atteinte à la vie d'autrui, une manie (enthousiasme excessif ou immodéré), des troubles bipolaires (troubles de l'humeur caractérisés par des épisodes alternatifs de tristesse et d'excitation), une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement péricardique (une accumulation de liquide qui se développe entre le péricarde (la membrane du cœur) et le cœur lui-même), une fibrose pulmonaire (lésion des poumons) et réactivation de l'hépatite B chez les patients co-infectés VHC/VHB (réapparition de l'hépatite B) ont été rapportés avec l'utilisation d'IntronA.

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par IntronA.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver IntronA**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas sept jours. IntronA peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être éliminé.

Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours entre +2°C et +8°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement dans l'apparence d'IntronA.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient IntronA**

- Le principe actif est l'interféron alfa-2b recombinant. Chaque flacon contient 25 millions d'UI dans 2,5 mL de solution.

- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.
- Un mL de solution contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

### Qu'est-ce que IntronA et contenu de l'emballage extérieur

IntronA se présente sous la forme d'une solution injectable ou pour perfusion. La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

IntronA est disponible sous douze présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL, 12 aiguilles et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons, 12 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL, 72 aiguilles et 144 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille et 144 tampons nettoyants
- Boîte de 12 flacons, 72 seringues de 1 mL avec une aiguille fixée et 144 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel.: +370 5 278 02 47  
 msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
 Тел.: +359 2 819 3737  
 info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
 Tel.: +420 233 010 111  
 dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 888 53 00  
 hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

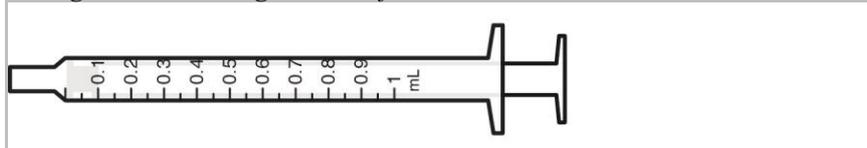
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

### *Seringue avec une aiguille non fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue (par exemple de 1 mL) ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

## Volume à prélever en fonction de la dose :

Volume (mL)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant IntronA 25 millions d'UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

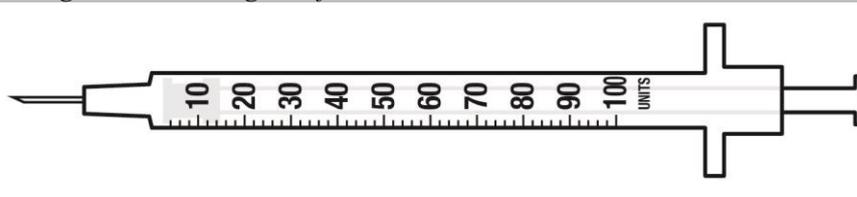
Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, assurez-vous de remettre le flacon dans le réfrigérateur.

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

### *Seringue avec une aiguille fixée*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter ce médicament. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue pour injection sous-cutanée avec une aiguille fixée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Assurez-vous que l'aiguille avec le capuchon protecteur est solidement fixée à la seringue en poussant tout en tournant le capuchon protecteur.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume à prélever en fonction de la dose :

Volume (mL)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant IntronA 25 millions d'UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

#### Injection de la solution

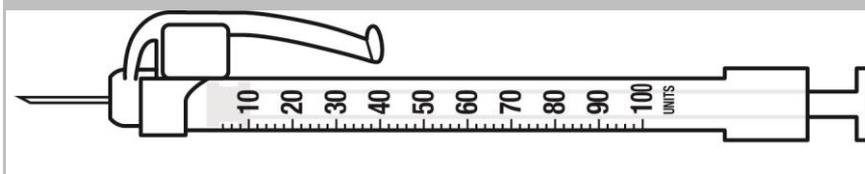
Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue avec l'aiguille fixée dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, assurez-vous de remettre le flacon dans le réfrigérateur.

## COMMENT AUTO-INJECTER INTRONA

*Seringue avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille*



Les instructions suivantes expliquent comment vous auto-injecter IntronA. Veuillez lire attentivement les instructions et les suivre étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendra comment injecter vous-même IntronA. Ne tentez pas de réaliser l'injection vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

### Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'IntronA solution injectable ;
- une seringue de 1 mL avec une aiguille fixée et un dispositif de protection de l'aiguille (seringue BD SafetyGlide) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

### Mesure de la dose d'IntronA

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution d'IntronA avec un tampon nettoyant.

Retirez la seringue de son enveloppe. Tournez le dispositif de protection de l'aiguille pour permettre une orientation oblique ou une bonne lisibilité de la graduation.

Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin.

Maintenez le flacon d'IntronA en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains.

Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution d'IntronA et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'IntronA. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin (Schéma A).

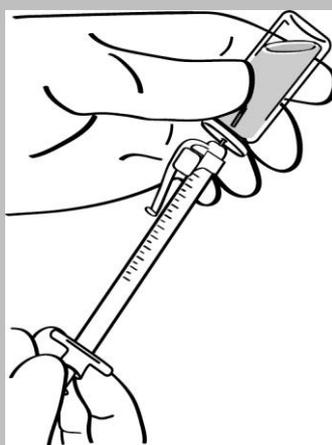


Schéma A

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, tirez légèrement sur le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume à prélever en fonction de la dose :

Volume (mL)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant IntronA 25 millions d'UI/2,5 mL solution injectable ou pour perfusion
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si une décoloration ou la présence de particules est observée. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

#### Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau à l'endroit où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. Pour le confort de l'utilisateur, le dispositif de protection de l'aiguille peut être tourné pour faciliter l'injection (Schéma B).

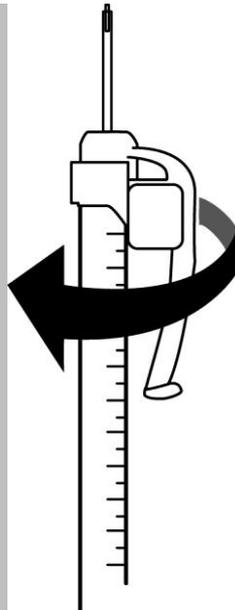


Schéma B

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de  $45^{\circ}$  à  $90^{\circ}$ . Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout (Schéma C).

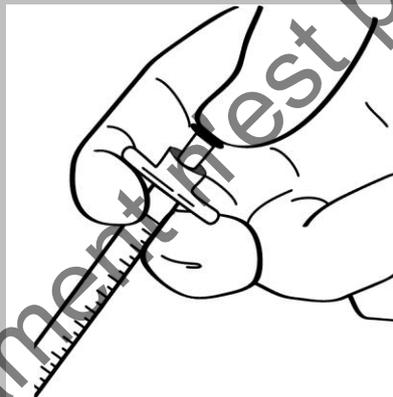


Schéma C

Retirez l'aiguille de la peau en la tenant bien droite. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrez avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Après retrait du site d'injection, activez le mécanisme de sécurité de la seringue en poussant complètement vers l'avant la tige du système de protection jusqu'à ce qu'elle soit complètement sortie et la pointe de l'aiguille recouverte (Schéma D). Vérifiez visuellement que la tige a été poussée à fond et que la pointe de l'aiguille est recouverte. Si l'activation est impossible, jetez immédiatement dans un collecteur agréé pour objets tranchants. Placez avec précaution la seringue avec l'aiguille fixée dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, assurez-vous de remettre le flacon dans le réfrigérateur.

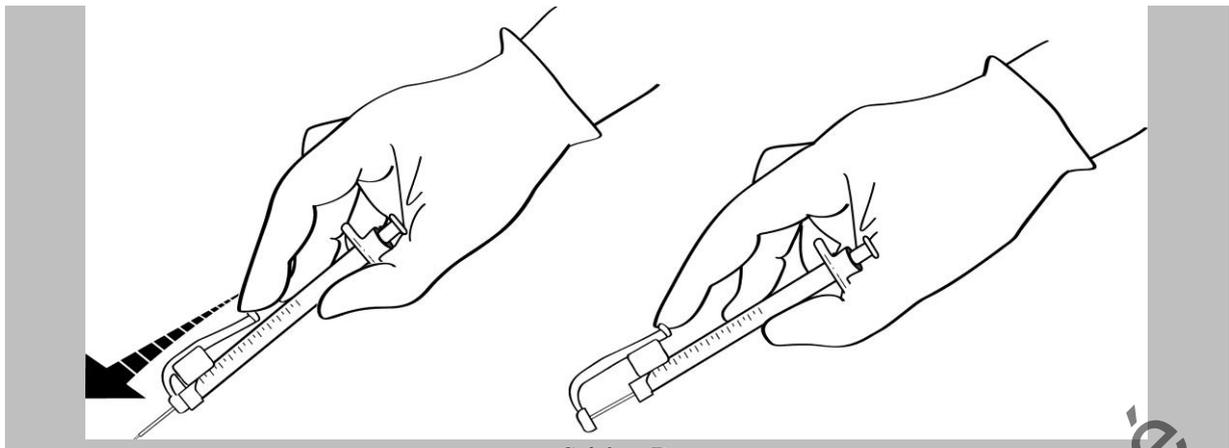


Schéma D

Représentant autorisé :  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgique

Ce médicament n'est plus autorisé