

ÉLÉMENTS PRINCIPAUX DES RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

Ces éléments ne comprennent pas tous les renseignements nécessaires pour utiliser BESREMI de manière sûre et efficace. Veuillez consulter les renseignements d'ordonnance complets concernant BESREMI.

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b-njft) en solution injectable, pour utilisation sous-cutanée Approbation initiale aux États-Unis : 2021

MISE EN GARDE : RISQUE DE TROUBLES GRAVES

Veuillez consulter les renseignements d'ordonnance complets pour prendre connaissance de l'ensemble des mises en garde encadrées.

Risque de troubles graves : les médicaments de la classe des interférons alfa peuvent provoquer ou aggraver des troubles neuropsychiatriques, auto-immuns, ischémiques et infectieux mortels ou mettant en jeu le pronostic vital. Surveiller étroitement et interrompre le traitement en cas

INDICATIONS ET UTILISATION

BESREMI est un interféron alfa-2b indiqué pour le traitement des adultes atteints de polycythémie vraie. (1)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Dose initiale recommandée : 100 mcg par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (50 mcg en cas d'administration d'hydroxyurée).
- Augmenter la dose de 50 mcg toutes les 2 semaines (jusqu'à un maximum de 500 mcg) jusqu'à la stabilisation des paramètres hématologiques (2.1). Interrompre ou arrêter le traitement en cas d'apparition de certains effets indésirables. (2.3, 5)

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

- Injection : solution de 500 mcg/mL dans une seringue unidose préremplie (3)

CONTRE-INDICATIONS

- Existence ou antécédents de troubles psychiatriques graves, en particulier dépression grave, pensées suicidaires ou tentatives de suicide (4)
- Hypersensibilité à l'interféron ou à l'un des composants de BESREMI (4)
- Insuffisance hépatique (classe B ou C de Child-Pugh) (4)
- Antécédents ou présence d'une maladie auto-immune active, grave ou non traitée (4)
- Personnes transplantées et immunodéprimées (4)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les patients présentant les événements suivants doivent être étroitement surveillés et peuvent requérir une réduction de la dose ou une interruption du traitement :

- Dépression et suicide : surveiller étroitement les symptômes et la nécessité d'un traitement (5.1).
- Toxicité endocrinienne : interrompre le traitement en cas de troubles endocriniens qui ne peuvent être contrôlés médicalement (5.2).
- Toxicité cardiovasculaire : éviter l'utilisation chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave, aiguë ou instable. Surveiller plus fréquemment les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires (5.3).
- Diminution de la numération sanguine périphérique : effectuer des numérations sanguines au début du traitement, toutes les 2 semaines pendant la phase d'ajustement de la dose et au moins tous les 3 à 6 mois pendant le traitement d'entretien (5.4).
- Réactions d'hypersensibilité : arrêter le traitement et prendre immédiatement en charge la réaction. (5.5)
- Pancréatite : en cas de pancréatite confirmée, l'arrêt du traitement doit être

envisagé (5.6).

- Colite : interrompre le traitement en cas de signes ou de symptômes de colite (5.7).
- Toxicité pulmonaire : interrompre le traitement en cas d'infiltrats pulmonaires ou d'altération de la fonction pulmonaire (5.8).
- Toxicité ophtalmologique : conseiller aux patients de passer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement. Évaluer rapidement les symptômes oculaires et interrompre le traitement en cas d'apparition ou d'aggravation de troubles oculaires (5.9).
- Hyperlipidémie : surveiller les triglycérides sériques avant le traitement par BESREMI et de façon intermittente pendant le traitement et prendre en charge toute augmentation (5.10).
- Hépatotoxicité : surveiller les enzymes hépatiques et la fonction hépatique au début du traitement et pendant le traitement. Réduire la dose ou interrompre le traitement en fonction de la gravité (5.11).
- Toxicité rénale : surveiller la créatinine sérique au début du traitement et pendant le traitement. Interrompre le traitement en cas d'insuffisance rénale grave (5.12).
- Toxicité dentaire et parodontale : conseiller aux patients d'avoir une bonne hygiène buccodentaire et de consulter régulièrement un dentiste (5.13).
- Toxicité dermatologique : en cas de toxicité dermatologique d'importance clinique, l'arrêt du traitement doit être envisagé (5.14).
- Conduite de véhicules et utilisation de machines : conseiller aux patients qui éprouvent des étourdissements, une somnolence ou des hallucinations d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines (5.15).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez plus de 40 % des patients, étaient le syndrome pseudo-grippal, l'arthralgie, la fatigue, le prurit, la rhinopharyngite et les douleurs musculo-squelettiques (6).

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, contactez PharmaEssentia au 1-800-999-2449 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou en ligne sur www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Surveiller les effets indésirables chez les patients prenant des substrats du CYP450 dont l'index thérapeutique est étroit afin de déterminer s'il est nécessaire d'ajuster la dose du médicament concomitant (7.1).
- Éviter l'utilisation en association avec des agents myélosuppresseurs et surveiller les patients recevant cette association pour déceler les effets d'une myélosuppression excessive (7.2).
- Éviter l'utilisation en association avec des narcotiques, des hypnotiques ou des sédatifs. Surveiller les patients recevant un traitement en association pour déceler une toxicité excessive au niveau du système nerveux central (7.3)

UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

- Grossesse : peut nuire au fœtus. Informer les femmes en âge de procréer du risque possible pour le fœtus et leur recommander d'utiliser une méthode de contraception efficace (8.1, 8.3).
- Allaitement : l'allaitement n'est pas recommandé (8.2).
- Insuffisance rénale : éviter l'utilisation chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min (8.6).

Voir section 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et le guide des médicaments.

Dernière révision : 04/2024

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE COMPLETS : TABLE DES MATIÈRES*

MISE EN GARDE : RISQUE DE TROUBLES GRAVES

1 INDICATIONS ET UTILISATION

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- 2.1 Test de prétraitement
- 2.2 Posologie recommandée
- 2.3 Modifications de la dose
- 2.4 Préparation et administration

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

4 CONTRE-INDICATIONS

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- 5.1 Dépression et suicide
- 5.2 Toxicité endocrinienne
- 5.3 Toxicité cardiovasculaire
- 5.4 Diminution de la numération sanguine périphérique
- 5.5 Réactions d'hypersensibilité
- 5.6 Pancréatite
- 5.7 Colite
- 5.8 Toxicité pulmonaire
- 5.9 Toxicité ophtalmologique
- 5.10 Hyperlipidémie
- 5.11 Hépatotoxicité
- 5.12 Toxicité rénale
- 5.13 Toxicité dentaire et parodontale
- 5.14 Toxicité dermatologique
- 5.15 Conduite de véhicules et utilisation de machines
- 5.16 Toxicité embryo-fœtale

6 EFFETS INDÉSIRABLES

- 6.1 Expérience tirée des essais Cliniques

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- 7.1 Médicaments métabolisés par le cytochrome P450
- 7.2 Agents myélosuppresseurs
- 7.3 Narcotiques, hypnotiques ou sédatifs

8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

- 8.1 Grossesse
- 8.2 Allaitement
- 8.3 Femmes et hommes en âge de procréer
- 8.4 Utilisation chez les enfants
- 8.5 Utilisation dans la population gériatrique
- 8.6 Insuffisance rénale
- 8.7 Insuffisance hépatique

10 SURDOSE

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- 12.1 Mode d'action
- 12.2 Pharmacodynamie
- 12.3 Pharmacocinétique
- 12.6 Immunogénicité

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- 13.1 Cancérogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité

14 ÉTUDES CLINIQUES

16 PRÉSENTATION/ENTREPOSAGE ET MANIPULATION

- 16.1 Présentation
- 16.2 Entreposage et manipulation

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

[*Les sections ou sous-sections omises dans les renseignements d'ordonnance complets ne sont pas répertoriées].

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE COMPLETS

MISE EN GARDE : RISQUE DE TROUBLES GRAVES

Risque de troubles graves : les médicaments de la classe des interférons alfa peuvent provoquer ou aggraver des troubles neuropsychiatriques, auto-immuns, ischémiques et infectieux mortels ou mettant en jeu le pronostic vital. Les patients doivent être étroitement surveillés, avec des évaluations cliniques et biologiques régulières. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des signes ou des symptômes persistants, graves ou s'aggravant de ces affections. Dans de nombreux cas, mais non dans tous, ces troubles

1 INDICATIONS ET UTILISATION

BESREMi est indiqué pour le traitement des adultes atteints de polycythémie vraie.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Test de prétraitement

Obtenir un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement [voir *Utilisation chez des populations particulières (8.3)*].

2.2 Posologie recommandée

Patients ne recevant pas encore d'hydroxyurée :

- La dose initiale recommandée de BESREMi pour les patients ne prenant pas d'hydroxyurée est de 100 mcg par injection sous-cutanée toutes les deux semaines.
- Augmenter la dose de 50 mcg toutes les deux semaines (jusqu'à un maximum de 500 mcg) jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques (hématocrite < 45 %, plaquettes < 400 x 10⁹/L et leucocytes < 10 x 10⁹/L).

Patients transitant d'un traitement par hydroxyurée :

- Lors du passage de l'hydroxyurée à BESREMi, il convient de commencer à administrer BESREMi à la dose de 50 mcg par injection sous-cutanée toutes les deux semaines, en association avec l'hydroxyurée.
- Diminuer progressivement l'hydroxyurée, en réduisant la dose totale administrée toutes les deux semaines de 20 à 40 % pendant les semaines 3 à 12.
- Augmenter la dose de BESREMi de 50 mcg toutes les deux semaines (jusqu'à un maximum de 500 mcg) jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques (hématocrite < 45 %, plaquettes < 400 x 10⁹/L et leucocytes < 10 x 10⁹/L).
- Arrêter l'hydroxyurée à la semaine 13.

La dose de BESREMi ayant permis la stabilisation des paramètres hématologiques doit être maintenue pendant au moins 1 an, à raison d'une administration toutes les deux semaines. Après stabilisation des paramètres hématologiques pendant au moins 1 an sous dose stable de BESREMi, l'intervalle d'administration peut être allongé jusqu'à quatre semaines.

Surveiller étroitement les patients, en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Effectuer régulièrement une formule sanguine complète (FSC), toutes les 2 semaines pendant la phase d'ajustement posologique et tous les 3 à 6 mois pendant la phase d'entretien (une fois que la dose optimale du patient a été établie). Contrôler la FSC plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué. Il peut être nécessaire de recourir à la phlébotomie comme traitement de secours pour normaliser l'hyperviscosité sanguine pendant la phase d'ajustement posologique [voir *Pharmacologie clinique (12.2)*].

2.3 Modifications de la dose

Contrôler la FSC toutes les 2 semaines pendant les phases d'ajustement posologique et de modification de la dose. Il peut être nécessaire de recourir à la phlébotomie comme traitement de secours pour normaliser

l'hyperviscosité sanguine [voir Pharmacologie clinique (12.2)].

En cas d'interruption du traitement, reprendre la posologie précédemment atteinte. Si une toxicité liée au médicament est observée, réduire la dose au niveau immédiatement inférieur ou interrompre le traitement conformément au tableau ci-dessous (tableau 1). En cas d'efficacité insuffisante de la dose réduite, une tentative d'augmentation de la dose au niveau immédiatement supérieur doit être envisagée après rétablissement d'une toxicité de degré 1.

Tableau 1 Modifications de la dose en cas d'effets indésirables associés à BESREMi

Effet indésirable ^a	Sévérité	Modification de la dose
Augmentation des enzymes hépatiques avec augmentation concomitante de la bilirubine ou autres signes de décompensation hépatique	Toute augmentation supérieure à la valeur au début du traitement	Interrompre le traitement jusqu'au rétablissement, reprendre à une dose réduite de 50 mcg par rapport à la dose interrompue. Si la dose interrompue est de 50 mcg, interrompre le traitement jusqu'au rétablissement. Si la toxicité persiste après quatre modifications de la dose, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Augmentation des enzymes hépatiques	> 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) mais ≤ 20 fois la LSN	Diminuer la dose de 50 mcg; si la toxicité ne s'améliore pas, continuer à diminuer la dose toutes les deux semaines jusqu'à ce que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) reviennent à des niveaux inférieurs à 3 fois la LSN si les valeurs au début du traitement étaient normales et à des niveaux de 3 fois la LSN si les valeurs initiales étaient anormales, et jusqu'à ce que la gamma-glutamyltransférase (GGT) revienne à un niveau inférieur à 2,5 fois la LSN si la valeur initiale était normale et à un niveau de 2,5 fois la LSN si la valeur initiale était anormale. Si la dose interrompue est de 50 mcg, interrompre le traitement jusqu'au rétablissement.
	> 20 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) reviennent à des niveaux inférieurs à 3 fois la LSN si les valeurs au début du traitement étaient normales et à des niveaux de 1,5 fois la LSN si les valeurs initiales étaient anormales, et jusqu'à ce que la gamma-glutamyltransférase (GGT) revienne à un niveau inférieur à 2,5 fois la LSN si la valeur initiale était

		normale et à un niveau de 2 fois la LSN si la valeur initiale était anormale. Si la toxicité persiste après quatre modifications de la dose, l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé.
Cytopénie	Anémie : hémoglobine (Hb) < 8 g/dL Thrombocytopénie : numération plaquettaire < 50 000/mm ³ mais ≥ 25 000/mm ³ Leucopénie : numération des globules blancs < 2 000/mm ³ mais ≥ 1 000/mm ³	Diminuer la dose de 50 mcg; si la toxicité ne s'améliore pas, continuer à diminuer la dose toutes les deux semaines jusqu'à ce que le niveau d'Hb redevienne supérieur à 10,0 g/dL, que le nombre de plaquettes redevienne supérieur à 75 000/mm ³ et que le nombre de globules blancs redevienne supérieur à 3 000/mm ³ . Si la dose interrompue est de 50 mcg, interrompre le traitement jusqu'au rétablissement.
	Anémie : le taux d'hémoglobine met la vie en danger ou nécessite une intervention urgente.	Interrompre le traitement jusqu'à ce que le niveau d'Hb redevienne supérieur à 10,0 g/dL, que le nombre de plaquettes
	Thrombocytopénie : nombre de plaquettes < 25 000/mm ³ Leucopénie : nombre de globules blancs < 1 000/mm ³	redevienne supérieur à 75 000/mm ³ et que le nombre de globules blancs redevienne supérieur à 3 000/mm ³ . Si la toxicité persiste après quatre modifications de la dose, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Dépression	Légère, sans pensées suicidaires Modérée, sans pensées suicidaires Sévère, ou pensées suicidaires toutes sévérités confondues	En cas de persistance (> 8 semaines), une consultation psychiatrique doit être envisagée. Envisager une réduction de la dose et une consultation psychiatrique. Interrompre le traitement, recommander une consultation psychiatrique.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0

2.4 Préparation et administration

Lire le MODE D'EMPLOI avant d'administrer BESREMi en seringue unidose préremplie. BESREMi est uniquement destiné à l'injection sous-cutanée et peut être administré par un professionnel de la santé, un patient ou un aidant. Avant de prendre la décision d'autoriser l'administration de BESREMi par un patient ou un aidant, il convient de s'assurer que le patient est un candidat approprié pour l'auto-administration

ou l'administration par un aidant. Une formation adéquate sur l'entreposage, la préparation et la technique d'administration doit être dispensée. Si un patient ou un aidant n'est pas un candidat approprié pour quelque raison que ce soit, BESREMi doit être administré par un professionnel de la santé.

Avant chaque injection, sortir la boîte contenant la seringue préremplie de BESREMi du réfrigérateur. Conserver la seringue préremplie dans sa boîte et la poser à plat sur un plan de travail propre pendant 15 à 30 minutes pour lui permettre d'atteindre la température ambiante [15 °C à 25 °C (59 °F à 77 °F)].

Avant l'injection, inspecter visuellement BESREMi dans la seringue préremplie pour vérifier l'absence de particules et de décoloration (ne pas utiliser si la solution dans la seringue est trouble, décolorée, contient des particules ou si la seringue présente des signes de détérioration).

Préparation de la seringue

- Retirer le capuchon de la seringue préremplie en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Fixer l'aiguille couverte à la seringue préremplie en la poussant fermement sur le col de la seringue et en la vissant (dans le sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce qu'elle tienne bien fermement.
- Choisir l'un des points d'injection suivants : bas-ventre (abdomen), à plus de 5 cm de distance du nombril, ou haut de l'une des cuisses. Alternier (changer) le point d'injection lors de chaque administration. Ne pas injecter dans une zone où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices; nettoyer le point d'injection choisi avec un tampon d'alcool et laisser sécher à l'air.
- Enlever le capuchon de l'aiguille et déplacer les bulles d'air vers le haut. Tirer la protection rose de l'aiguille vers l'arrière et tenir la seringue par le corps de la seringue. Retirer le capuchon transparent de l'aiguille en le tirant tout droit vers le haut. Jeter le capuchon de l'aiguille à la poubelle. Tenir la seringue préremplie avec l'aiguille dirigée vers le haut. Tapoter sur le corps de la seringue préremplie pour faire remonter les éventuelles bulles d'air.

Réglage de la dose à injecter

- En fonction de la dose prescrite, il peut être nécessaire d'ajuster la quantité dans la seringue en éliminant une partie du médicament.
- Tenir la seringue préremplie à hauteur des yeux, l'aiguille pointant vers le haut, au-dessus d'une serviette en papier, d'un évier ou d'une poubelle. S'assurer de voir les lignes de dosage et les marques numériques sur la seringue préremplie.
- Saisir l'extrémité du piston et pousser lentement celui-ci vers le haut pour faire sortir le médicament liquide jusqu'à ce que le bord supérieur du bouchon gris soit aligné avec l'inscription correspondant à la dose prescrite.

Injection de BESREMi

- Pincer la peau au point d'injection choisi. Tout en pinçant la peau, insérer l'aiguille au point d'injection à un angle de 45 à 90 degrés, puis relâcher la peau.
- Injecter BESREMi en appuyant lentement sur le piston jusqu'à sa butée. Une fois le médicament liquide injecté, retirer l'aiguille de la peau.
- Élimination de la seringue usagée
- Pousser délicatement la protection rose sur l'aiguille, jusqu'à ce qu'elle s'enclenche et recouvre l'aiguille. Ne pas recapuchonner l'aiguille à l'aide de son capuchon; utiliser uniquement la protection rose pour recouvrir l'aiguille.
- Jeter la seringue préremplie usagée, avec l'aiguille encore attachée, dans un conteneur d'élimination des objets tranchants homologué par la FDA.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Injection : solution limpide et incolore ou légèrement jaunâtre de 500 mcg/mL, présentée en seringue unidose préremplie.

4 CONTRE-INDICATIONS

BESREMi est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Existence ou antécédents de troubles psychiatriques graves, en particulier dépression grave, pensées suicidaires ou tentatives de suicide.
- Hypersensibilité aux interférons, y compris l'interféron alfa-2b, ou à l'un des ingrédients inactifs de BESREMi.
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh).
- Antécédents ou présence d'une maladie auto-immune active, grave ou non traitée.
- Antécédents de transplantation et prise d'agents immunosuppresseurs.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Dépression et suicide

Des réactions neuropsychiatriques mettant en jeu le pronostic vital ou fatales sont survenues chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Ces réactions peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents psychiatriques. Des réactions neuropsychiatriques graves ont été observées chez 3 % des patients traités par BESREMi au cours de son programme de développement clinique. Parmi les 178 patients participant au programme de développement clinique de BESREMi, 17 cas de dépression, de symptômes dépressifs, d'humeur dépressive et d'apathie ont été observés. Sur ces dix-sept cas, 3,4 % se sont rétablis avec une interruption temporaire du médicament et 2,8 % ont arrêté le traitement par BESREMi.

D'autres effets sur le système nerveux central, notamment pensées suicidaires, tentative de suicide, agressivité, troubles bipolaires, manie ou état de confusion, ont été observés avec d'autres médicaments de la classe des interférons alfa. BESREMi est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques graves, en particulier dépression grave, pensées suicidaires ou tentative de suicide [voir *Contre-indications (4)*].

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite portant sur les symptômes de troubles psychiatriques éventuels; une prise en charge thérapeutique devra être envisagée en cas d'apparition de ces symptômes. Si les symptômes psychiatriques s'aggravent, il est recommandé d'arrêter le traitement par BESREMi.

5.2 Toxicité endocrinienne

Une toxicité endocrinienne est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Cette toxicité peut inclure une aggravation de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie. Des cas de thyroïdite auto-immune et d'hyperglycémie, y compris de diabète de type 1 d'apparition récente, ont été rapportés chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa-2b. Huit cas d'hyperthyroïdie (4,5 %), sept cas d'hypothyroïdie (3,9 %) et cinq cas de thyroïdite/thyroïdite auto-immune (2,8 %) sont survenus dans le cadre du programme de développement de BESREMi.

Ne pas utiliser BESREMi chez les patients présentant des troubles endocriniens actifs, graves ou non traités, associés à une maladie auto-immune [voir *Contre-indications (4)*]. Il convient d'évaluer la fonction thyroïdienne chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une maladie thyroïdienne pendant le traitement par BESREMi. Arrêter le traitement par BESREMi chez les patients qui développent des troubles endocriniens impossibles à contrôler de manière adéquate pendant le traitement par BESREMi.

5.3 Toxicité cardiovasculaire

Une toxicité cardiovasculaire est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Cette toxicité peut comprendre des événements tels que

cardiomyopathie, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et ischémie coronarienne [voir *Effets indésirables (6.1)*]. Les patients ayant des antécédents d'affections cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite portant sur la toxicité cardiovasculaire pendant le traitement par BESREMi. Éviter l'utilisation de BESREMi chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave ou instable (par exemple, hypertension non stabilisée, insuffisance cardiaque congestive [\geq classe 2 de la NYHA], arythmie cardiaque sévère, sténose coronarienne significative, angor instable) ou ayant récemment subi un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde.

5.4 Diminution de la numération sanguine périphérique

Une diminution de la numération sanguine périphérique est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Cette toxicité peut inclure des événements tels que thrombocytopénie (augmentation du risque de saignement), anémie et leucopénie (augmentation du risque d'infection). Une thrombocytopénie de degré 3 (numération plaquettaire $< 50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$) ou plus est survenue chez 2 % des patients traités par BESREMi. Une anémie de degré 3 (Hb $< 8\text{ g/dL}$) ou plus est survenue chez 1 % des patients traités par BESREMi. Une leucopénie de degré 3 (nombre de globules blancs $< 2\,000 - 1\,000/\text{mm}^3$) ou plus est survenue chez 2 % des patients traités par BESREMi. Des infections sont survenues chez 48 % des patients traités par BESREMi, tandis que des infections graves sont survenues chez 8 % des patients traités par BESREMi. Il convient de surveiller la numération sanguine au début du traitement, pendant la phase d'ajustement de la dose et tous les 3 à 6 mois pendant le traitement d'entretien. Surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection ou de saignement.

5.5 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. BESREMi est contre-indiqué chez les patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité aux médicaments de la classe des interférons ou à l'un des ingrédients inactifs de BESREMi [voir *Contre-indications (4)*]. Les toxicités peuvent inclure des réactions d'hypersensibilité graves et aiguës (par exemple urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie). Si de telles réactions se produisent, il convient d'arrêter le traitement par BESREMi et d'instaurer immédiatement un traitement médical approprié. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas nécessairement l'interruption du traitement.

5.6 Pancréatite

Une pancréatite est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Une pancréatite a été signalée chez 2,2 % des patients recevant BESREMi. Les symptômes peuvent inclure nausées, vomissements, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, ballonnements et fièvre. Les patients peuvent présenter une augmentation des taux de lipase, d'amylase et de globules blancs, ou une perturbation de la fonction rénale/hépatique. Il convient d'interrompre le traitement par BESREMi chez les patients présentant des signes de pancréatite et de procéder à une évaluation rapide. Envisager l'arrêt du traitement par BESREMi chez les patients présentant une pancréatite confirmée.

5.7 Colite

Des colites ulcéreuses ou hémorragiques/ischémiques, fatales ou graves, ont été observées chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, certains cas survenant dès 12 semaines après le début du traitement. Les symptômes peuvent inclure douleurs abdominales, diarrhée sanglante et fièvre. Arrêter le traitement par BESREMi si ces signes ou symptômes sont observés. La colite peut disparaître dans les 1 à 3 semaines suivant l'arrêt du traitement.

5.8 Toxicité pulmonaire

Une toxicité pulmonaire est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. La toxicité pulmonaire peut se manifester par une dyspnée, des infiltrats pulmonaires, une pneumonie, une bronchiolite oblitérante, une pneumopathie interstitielle, une hypertension pulmonaire et une sarcoïdose. Certains événements ont entraîné une insuffisance respiratoire, voire le décès. Arrêter le traitement par BESREMi en cas de survenue d'infiltrats pulmonaires ou d'altération de la fonction pulmonaire.

5.9 Toxicité ophtalmologique

Une toxicité ophtalmologique est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Cette toxicité peut inclure des affections oculaires graves tels que rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétiens, décollement de la rétine et occlusion artérielle ou veineuse rétinienne, pouvant aboutir à une cécité. Pendant le traitement par BESREMi, 23 % des patients ont présentés un trouble oculaire. Les troubles oculaires survenant dans 5 % des cas ou plus comprenaient la cataracte (6 %) et la sécheresse oculaire (5 %). Conseiller aux patients de passer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par BESREMi, en particulier s'ils présentent une maladie susceptible d'entraîner une rétinopathie, telle que le diabète sucré ou l'hypertension artérielle. Évaluer rapidement les symptômes oculaires. Arrêter le traitement par BESREMi chez les patients en cas d'apparition ou d'aggravation de troubles oculaires.

5.10 Hyperlipidémie

Une hyperlipidémie est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Une hyperlipidémie, une hypertriglycéridémie ou une dyslipidémie s'est produite chez 3 % des patients recevant BESREMi. Des taux élevés de triglycérides peuvent entraîner une pancréatite [voir *Mises en garde et précautions (5.6)*]. Il convient de surveiller les triglycérides sériques avant le traitement par BESREMi et de façon intermittente pendant le traitement, ainsi que de prendre en charge toute augmentation. Envisager l'arrêt du traitement par BESREMi chez les patients présentant une augmentation persistante et marquée des triglycérides.

5.11 Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Ces toxicités peuvent inclure des augmentations de l'ALT, de l'AST, de la GGT et de la bilirubine. BESREMi est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) [voir *Contre-indications (4)*].

Des augmentations de l'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), de l'AST ≥ 3 fois la LSN, de la GGT ≥ 3 fois la LSN et de la bilirubine > 2 fois la LSN ont été observées chez les patients traités par BESREMi.

Dans le cadre du programme de développement clinique de BESREMi, 36 patients (20 %) ont présenté des élévations des enzymes hépatiques, dont 33 de 1,25 à 5 fois la LSN. Les patients ont pu reprendre le traitement par BESREMi après la résolution des augmentations des enzymes hépatiques. Des augmentations des enzymes hépatiques ont également été rapportées chez des patients après un traitement prolongé par BESREMi.

Il convient de surveiller les enzymes hépatiques et la fonction hépatique au début du traitement et pendant le traitement par BESREMi. Réduire la posologie de BESREMi de 50 mcg en cas d'augmentation de l'AST/ALT/la GGT, puis surveiller l'AST/ALT/la GGT chaque semaine jusqu'à ce que les valeurs reviennent au niveau du début du traitement ou à un grade 1 (pour l'ALT et l'AST, niveaux inférieurs à 3 fois la LSN si les valeurs au début du traitement étaient normales et 1,5 à 3 fois la LSN si les valeurs initiales étaient anormales; pour la GGT, niveau inférieur à 2,5 fois la LSN si la valeur initiale était normale

et 2 à 2,5 fois la LSN si la valeur initiale était anormale) [voir *Posologie et Administration (2.3)*]. Si la toxicité ne s'améliore pas, continuer à diminuer la dose de BESREMi toutes les deux semaines jusqu'à un retour au grade 1. Interrompre le traitement si les taux d'AST/ALT/de GGT sont supérieurs à 20 fois la LSN et envisager l'arrêt définitif si l'augmentation des enzymes hépatiques persiste après quatre réductions de dose. Interrompre le traitement par BESREMi chez les patients qui présentent des signes de décompensation hépatique (caractérisée par un ictère, une ascite, une encéphalopathie hépatique, un syndrome hépatorénal ou une hémorragie variqueuse) pendant le traitement [voir *Utilisation dans des populations particulières (8,7)*].

5.12 Toxicité rénale

Une toxicité rénale est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Pendant le traitement par BESREMi, moins de 1 % des patients ont eu une insuffisance rénale et moins de 1 % ont présenté une néphropathie toxique. Il convient de surveiller la créatinine sérique au début du traitement et pendant le traitement. Éviter l'utilisation de BESREMi chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min. Arrêter BESREMi si une insuffisance rénale grave survient pendant le traitement [voir *Utilisation dans des populations particulières (8.6)*].

5.13 Toxicité dentaire et parodontale

Une toxicité dentaire et parodontale est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Cette toxicité peut inclure des affections dentaires et parodontales, qui peuvent conduire à la perte de dents. En outre, la sécheresse buccale peut endommager les dents et les muqueuses de la bouche au cours d'un traitement prolongé par BESREMi. Les patients doivent avoir une bonne hygiène buccodentaire et consulter régulièrement un dentiste.

5.14 Toxicité dermatologique

Une toxicité dermatologique est survenue chez des patients recevant des médicaments de la classe des interférons alfa, notamment BESREMi. Ces toxicités comprenaient des affections telles qu'éruptions cutanées, prurit, alopecie, érythème, psoriasis, xérodémie, dermatite acnéiforme, hyperkératose et hyperhidrose. En cas de toxicité dermatologique d'importance clinique, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

5.15 Conduite de véhicules et utilisation de machines

BESREMi peut affecter la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines lourdes jusqu'à ce qu'ils sachent comment BESREMi affecte leurs capacités. Les patients qui éprouvent des étourdissements, une somnolence ou des hallucinations pendant le traitement par BESREMi doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

5.16 Toxicité embryo-fœtale

D'après son mode d'action, BESREMi peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte [voir *Utilisation dans des populations particulières (8.1)* et *Pharmacologie clinique (12.1)*]. Il convient de réaliser un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par BESREMi et pendant au moins 8 semaines après l'administration de la dernière dose [voir *Posologie et administration (2.1)* et *Utilisation dans des populations particulières (8.1, 8.3)*].

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables d'importance clinique suivants sont décrits dans d'autres parties de l'étiquetage.

- Dépression et suicide [voir *Mises en garde et précautions (5.1)*]

- Toxicité endocrinienne [voir Mises en garde et précautions (5.2)]
- Toxicité cardiovasculaire [voir Mises en garde et précautions (5.3)]
- Diminution de la numération sanguine périphérique [voir Mises en garde et précautions (5.4)]
- Réactions d'hypersensibilité [voir Mises en garde et précautions (5.5)]
- Pancréatite [voir Mises en garde et précautions (5.6)]
- Colite [voir Mises en garde et précautions (5.7)]
- Toxicité pulmonaire [voir Mises en garde et précautions (5.8)]
- Toxicité ophtalmologique [voir Mises en garde et précautions (5.9)]
- Colite [voir Mises en garde et précautions (5.10)]
- Hépatotoxicité [voir Mises en garde et précautions (5.11)]
- Toxicité rénale [voir Mises en garde et précautions (5.12)]
- Toxicité dentaire et parodontale [voir Mises en garde et précautions (5.13)]
- Toxicité dermatologique [voir Mises en garde et précautions (5.14)]
- Conduite de véhicules et utilisation de machines [voir Mises en garde et précautions (5.15)]

6.1 Expérience tirée des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre des essais cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés à ceux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament et ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique.

La population regroupée destinée à l'analyse de l'innocuité décrite dans la section « Mises en garde et précautions » reflète une exposition à BESREMi administré toutes les deux à quatre semaines, en monothérapie, dans le cadre du traitement de la polycythémie vraie chez 178 patients participant à deux essais en ouvert [PEGINVERA et PROUD/CONTINUATION PV]. La population affichait un âge moyen de 58,6 ans (de 30 à 85 ans) à l'inclusion. Elle était composée de 88 femmes (49,4 %) et 90 hommes (50,6 %), 177 personnes blanches (99 %) et 1 personne asiatique (1 %). Parmi les 178 patients qui ont reçu BESREMi, 80 % y ont été exposés pendant au moins 12 mois. La dose moyenne de BESREMi était de 334 mcg ± 121 (écart-type) pendant la période de traitement. Dans cette population regroupée destinée à l'analyse de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents, dont la fréquence était supérieure à 10 %, étaient l'augmentation des enzymes hépatiques (20 %), la leucopénie (20 %), la thrombocytopénie (19 %), l'arthralgie (13 %), la fatigue (12 %), la myalgie (11 %) et le syndrome pseudogrippal (11 %).

Les résultats d'innocuité décrits ci-dessous reflètent l'exposition à BESREMi en monothérapie pour le traitement de la polycythémie vraie chez 51 patients participant à l'étude PEGINVERA [voir *Études cliniques (14)*]. Parmi les 51 patients qui ont reçu BESREMi, 71 % y ont été exposés pendant au moins 12 mois, 63 % pendant trois ans ou plus et 53 % pendant cinq ans ou plus.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 16 % des patients participant à l'étude PEGINVERA. Les effets indésirables graves les plus fréquents observés au cours de l'étude (≥ 4 %) étaient l'infection des voies urinaires (8 %), l'accident ischémique transitoire (6 %) et la dépression (4 %).

Les effets indésirables nécessitant une interruption permanente du traitement chez plus de 2 % des patients ayant reçu BESREMi comprenaient la dépression (8 %), l'arthralgie (4 %), la fatigue (4 %) et une détérioration générale de la santé physique (4 %). Dans l'étude PEGINVERA, les patients n'ont pas été présélectionnés sur des critères de dépression ou de troubles anxieux.

Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez ≥ 10 % des patients de l'étude PEGINVERA.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des patients atteints de polycythémie vraie dans l'étude PEGINVERA sur une période de 7,5 ans.

Effets indésirables*	BESREMi N = 51 %
Syndrome pseudogrippal ^a	59
Arthralgie	47
Fatigue ^b	47
Prurit	45
Rhinopharyngite ^c	43
Douleurs musculo-squelettiques ^d	41
Céphalées ^e	39
Diarrhée	33
Hyperhidrose ^f	29
Nausées	28
Infection des voies respiratoires supérieures ^g	27
Réactions locales au point d'injection	26
Étourdissements	22
Douleur abdominale ^h	20
Dépression	20
Troubles du sommeil ⁱ	20
Leucopénie	18
Diminution de l'appétit	18
Alopécie	16
Œdème ^j	16
Hypertension ^k	16
Spasmes musculaires	16
Neutropénie	16
Éruptions cutanées ^l	16
Augmentation des transaminases ^m	16
Infection des voies urinaires	16
Thrombocytopénie	12
Vertiges	12

* Les effets indésirables sont définis comme tous les effets indésirables apparus pendant le traitement.

Définitions groupées des termes

^a Comprend pyrexie, frissons et syndrome pseudogrippal.

^b Comprend asthénie, malaise et fatigue.

^c Comprend pharyngite and rhinopharyngite.

^d Comprend douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, douleur des membres, douleur osseuse, douleur au flanc et douleur rachidienne.

^e Comprend céphalées, migraine et maux de tête.

^f Comprend sueurs nocturnes et hyperhidrose.

^g Comprend infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, bronchite et infection des voies respiratoires.

^h Comprend douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et douleur abdominale.

ⁱ Comprend insomnie, troubles du sommeil et rêves anormaux.

^j Comprend œdème périphérique et œdème généralisé.

^k Comprend hypertension et crise hypertensive.

^l Comprend éruptions cutanées, éruptions maculopapulaires et éruptions prurigineuses.

^m Comprend augmentation des transaminases, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la GGT, augmentation de l'AST et augmentation de l'ALT.

Les effets indésirables pertinents sur le plan clinique survenus chez 10 % ou moins des patients comprennent :

Appareil cardiovasculaire : fibrillation auriculaire

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Certaines cytokines pro-inflammatoires, y compris les interférons, peuvent inhiber les enzymes de la famille du CYP450, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition à certains substrats du CYP [voir *Pharmacologie clinique (12.3)*]. Par conséquent, il convient de surveiller les effets indésirables chez les patients qui prennent BESREMi avec des médicaments substrats du CYP450 à l'index thérapeutique étroit afin de déterminer s'il est nécessaire d'ajuster la dose des médicaments concomitants (7.1).

7.2 Agents myélosuppresseurs

L'utilisation concomitante de BESREMi et d'agents myélosuppresseurs peut entraîner une myélosuppression additive. Éviter l'utilisation concomitante d'agents myélosuppresseurs et surveiller les patients recevant cette association pour déceler les effets d'une myélosuppression excessive [voir *Mises en garde et précautions (5.4)*].

7.3 Narcotiques, hypnotiques ou sédatifs

L'utilisation concomitante de BESREMi et de narcotiques, d'hypnotiques ou de sédatifs peut entraîner des effets indésirables neuropsychiatriques additifs. Éviter l'utilisation concomitante de narcotiques, d'hypnotiques ou de sédatifs et surveiller les patients recevant cette association pour déceler les effets d'une toxicité excessive du SNC [voir *Mises en garde et précautions (5.1)*].

8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

Résumé de risques

Les données disponibles chez l'homme concernant l'utilisation de BESREMi chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour identifier un risque associé au médicament d'anomalies congénitales majeures, de fausses couches ou d'effets indésirables pour la mère ou le fœtus. Un effet abortif a été rapporté chez des macaques de Buffon recevant du ropeginterféron alfa-2b (voir [les données](#)). D'après son mode d'action et le rôle de l'interféron alfa dans la grossesse et le développement fœtal, BESREMi peut nuire au fœtus et doit être considéré comme ayant un effet abortif potentiel lorsqu'il est administré à une femme enceinte. La polycythémie vraie pendant la grossesse est associée à des effets indésirables pour la mère et le fœtus (voir *Considérations cliniques*). Informer les femmes enceintes des risques possibles pour le fœtus.

Le risque de base estimé d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée n'est pas connu. Toutes les grossesses présentent un risque de base d'anomalies congénitales, de fausses couches ou d'autres issues indésirables. Dans la population générale des États-Unis, le risque de base des anomalies congénitales majeures est évalué à 2-4 % et celui des fausses couches à 15-20 %.

Données

Données chez l'animal

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, des macaques de Buffon gravides ont reçu une injection sous-cutanée de ropeginterféron alfa-2b deux fois par semaine pendant la période d'organogenèse (du 20^e au 48^e jour de gestation). La toxicité maternelle, caractérisée par une baisse significative de la consommation de nourriture et une perte transitoire de poids corporel, s'est manifestée à toutes les doses. Le ropeginterféron alfa-2b a eu des effets abortifs et a provoqué la mort embryonnaire à des taux d'exposition correspondant à 275 fois (C^{max}) et 64 fois (ASC) le taux d'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 500 µg. Il n'y a pas eu d'effets sur les paramètres du développement fœtal ni d'anomalies chez les fœtus survivants (100^e jour de gestation). Les taux d'expositions au ropeginterféron alfa-2b obtenus chez les macaques de Buffon gravides au cours du premier trimestre correspondaient à 961 fois (C_{max}) et 224 fois (ASC) le taux d'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 500 µg.

Considérations cliniques

Risque maternel et embryo-fœtal associé à la maladie

La polycythémie vraie non traitée pendant la grossesse est associée à des conséquences indésirables pour la mère, telles que la thrombose et l'hémorragie. Parmi les issues indésirables de la grossesse associées à la polycythémie vraie, on peut citer un risque accru de fausse couche.

8.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de BESREMi dans le lait maternel, ses effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités exposés à BESREMi, il convient d'indiquer aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par BESREMi et pendant huit semaines après l'administration de la dernière dose.

8.3 Femmes et hommes en âge de procréer

BESREMi peut nuire à l'embryon et au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte [voir *Utilisation dans des populations particulières (8.1)*].

Test de grossesse

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par BESREMi.

Contraception

Femmes

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par BESREMi et pendant huit semaines après l'administration de la dernière dose de ce médicament.

Infertilité

Femmes

Compte tenu de son mode d'action, BESREMi peut entraîner une perturbation du cycle menstruel [voir *Pharmacologie clinique (12.1)*]. Les effets de BESREMi sur la fécondité n'ont pas été évalués dans les études chez l'animal.

8.4 Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

8.5 Utilisation dans la population gériatrique

Dix-sept patients âgés de 65 ans et plus ont participé à l'étude clinique sur la polycythémie vraie [voir *Études cliniques (14)*]. Sur l'ensemble des patients traités par BESREMi dans cette étude, 17 (33 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 5 (9,8 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Les études cliniques sur BESREMi n'ont pas été menées chez un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent au traitement différemment des patients plus jeunes. Les autres expériences cliniques décrites n'ont pas montré de différences dans les réponses entre les patients plus jeunes et les personnes âgées.

8.6 Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 mL/min [voir *Pharmacologie clinique (12.3)*]. Éviter l'utilisation de BESREMi chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min [voir *Mises en garde et précautions (5.12)*].

8.7 Insuffisance hépatique

BESREMi est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classes B et C de Child-Pugh) [voir *Contre-indications (4)*].

Une augmentation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par BESREMi. Il convient de réduire la dose de BESREMi lorsque l'augmentation des enzymes hépatiques est progressive et persistante. Si l'augmentation des enzymes hépatiques est progressive et d'importance clinique malgré la réduction de la dose, ou s'il existe des signes d'insuffisance hépatique (classes B ou C de Child-Pugh), arrêter le traitement par BESREMi [voir *Posologie et administration (2.2)* et *Mises en garde et précautions (5.11)*].

10 SURDOSE

Une surdose de BESREMi peut entraîner des symptômes pseudogrippaux ou d'autres effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdose de BESREMi. En cas de surdose, surveiller fréquemment les signes et les symptômes afin de déceler d'éventuels effets indésirables.

11 DESCRIPTION

Le ropeginterféron alfa-2b est un interféron alfa-2b. Il s'agit d'un conjugué monopegylé N-terminal covalent de la protéine interféron alfa-2b, produite dans les cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant, avec un groupement méthoxy polyéthylène glycol (mPEG). Le ropeginterféron alfa-2b-njft a un poids moléculaire approximatif de 60 kDa, tandis que le poids moléculaire approximatif de la partie PEG de la molécule est de 40 kDa.

BESREMi (ropeginterféron alfa-2b-njft) solution injectable est une solution stérile, sans conservateur, limpide et incolore ou légèrement jaunâtre pour usage sous-cutané, fournie dans une seringue unidose préremplie.

Chaque seringue préremplie permet d'administrer 1 mL de solution contenant 500 mcg de ropeginterféron alfa-2b-njft, de l'alcool benzylique (10 mg), de l'acide acétique glacial (0,05 mg), du polysorbate 80 (0,05 mg), de l'acétate de sodium (1,58 mg), du chlorure de sodium (8 mg) et de l'eau pour préparations injectables, USP. Le pH est de 6 environ.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

L'interféron alfa appartient à la classe des interférons de type I. Dans la polycythémie vraie, ces interférons déploient leurs effets cellulaires au niveau de la moelle osseuse en se liant à un récepteur transmembranaire appelé récepteur à l'interféron alfa (IFNAR). La liaison à l'IFNAR déclenche une cascade de signalisation en aval via l'activation des kinases, en particulier la Janus kinase 1 (JAK1) et la tyrosine kinase 2 (TYK2), ainsi que les protéines activatrices de la transcription (STAT). La translocation nucléaire des protéines STAT contrôle des programmes d'expression de gènes distincts et présente divers effets cellulaires. Les mécanismes impliqués dans les effets thérapeutiques de l'interféron alfa sur la polycythémie vraie n'ont pas été entièrement élucidés.

12.2 Pharmacodynamie

L'efficacité du ropeginterféron alfa-2b-njft dépend de la stabilisation des paramètres hématologiques (hématocrite < 45 %, plaquettes < $400 \times 10^9/L$ et leucocytes < $10 \times 10^9/L$). Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont démontré que la réduction des paramètres hématologiques individuels dépend des concentrations de ropeginterféron alfa-2b- njft. La réponse hématologique complète (RHC, définie comme un hématocrite < 45 % sans phlébotomie [au moins 2 mois depuis la dernière phlébotomie], des plaquettes $\leq 400 \times 10^9/L$ et des leucocytes $\leq 10 \times 10^9/L$) a augmenté avec l'augmentation de la concentration de ropeginterféron alfa-2b-njft au cours du temps. Sur la base des analyses exposition-réponse effectuées à partir des données de l'étude PEGINVERA, la probabilité prédite de RHC (intervalles de prédiction de 95 %) était de 22 % (11 % à 34 %) avant le traitement, de 50 % (38 % à 62 %) à la semaine 20 (fin de la phase d'ajustement de la dose), de 64 % (47 % à 78 %) à la semaine 52 et de 70 % (55 % à 88 %) à la semaine 104. Les analyses exposition-réponse montrent que la probabilité maximale de RHC est atteinte après 2 ans de traitement continu.

12.3 Pharmacocinétique

Chez les patients atteints de polycythémie vraie, la C_{max} , la C_{min} et l'aire sous la courbe (ASC) estimées à l'état d'équilibre après une administration de BESREMi toutes les deux semaines, dans une plage de doses allant de 100 mcg à 500 mcg, étaient comprises entre 4,4 et 31 ng/mL, 1,4 et 12 ng/mL, et 1 011 et 7 809 ng×h/mL, respectivement. La C_{max} estimée à l'état d'équilibre est atteinte en 2 à 5 jours.

Absorption

La moyenne géométrique estimée (CV exprimé en %) de la constante de vitesse d'absorption de BESREMi est de $0,12 \text{ jour}^{-1}$ (27 %) chez les patients atteints de polycythémie vraie.

Distribution

La moyenne géométrique estimée (CV exprimé en %) du volume apparent de distribution de BESREMi est de 4,8 L (21 %) chez les patients atteints de polycythémie vraie.

Élimination

BESREMi affiche une dégradation/excrétion indépendante du récepteur, ainsi qu'une liaison au récepteur et une dégradation ultérieure du complexe médicament-récepteur. La demi-vie de BESREMi est d'environ 7 jours et sa clairance de 1,7 à 2,5 L/h chez les patients atteints de polycythémie vraie pour des doses comprises entre 100 mcg et 500 mcg, respectivement.

Populations particulières

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques de BESREMi en fonction de l'âge, du sexe, de la surface corporelle et de la mutation JAK2V617F.

Interactions médicamenteuses

Études cliniques

Aucune étude clinique évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse de BESREMi n'a été réalisée.

Études in vitro

Des études in vitro indiquent que BESREMi présente un potentiel d'inhibition du CYP2A6 dépendant de la durée d'exposition. BESREMi n'a pas inhibé les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains. BESREMi ne devrait pas induire les enzymes de la famille des CYP. Cependant, l'interféron peut avoir un effet sur les CYP450 en modulant les facteurs de transcription et en modifiant l'expression et/ou la structure des protéines. Comme ce mécanisme nécessite plus de temps pour produire ses effets, il ne peut pas être évalué par des tests in vitro.

12.6 Immunogénicité

L'incidence observée des anticorps anti-médicaments dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. Les différences dans les méthodes de dosage empêchent toute comparaison significative de l'incidence des anticorps anti-médicaments dans les études décrites ci-dessous avec les incidences observées dans d'autres études, y compris celles portant sur le ropeginterféron alfa-2b-njft ou sur d'autres produits à base de ropeginterféron alfa-2b. Sur un total de 146 patients, évalués dans les études PEGINVERA, PROUD-PV et CONTINUATION-PV, qui ont été suivis pendant 362 semaines avec des prélèvements toutes les 8 semaines ou tous les 3 mois pendant la première année suivant l'administration du médicament, puis tous les 3 ou 6 mois jusqu'à la fin de l'étude, l'incidence des anticorps anti-médicament était de 1,4 % (2/146). Les anticorps anti-médicament ont été observés dès 8 semaines après l'administration du médicament. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Cancérogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité

Le potentiel cancérigène du ropeginterféron alfa-2b-njft n'a pas été évalué. Ni le ropeginterféron alfa-2b-njft ni ses composants, l'interféron ou le méthoxypolyéthylène glycol, n'ont causé de lésions de l'ADN lorsqu'ils ont été soumis à l'éventail standard de tests de mutagenèse. Les effets du ropeginterféron alfa-2b-njft sur la fécondité n'ont pas été évalués [voir *Utilisation dans des populations particulières* (8.1, 8.2, 8.3)].

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de BESREMi ont été évaluées dans l'étude PEGINVERA, un essai prospectif, multicentrique, à un seul groupe, d'une durée de 7,5 ans. L'étude a été menée chez 51 adultes atteints de polycythémie vraie. La population affichait un âge moyen de 56 ans (de 35 à 82 ans) à l'inclusion. Elle était composée de 20 femmes (39 %) et 31 hommes (61 %). Tous les patients présentaient la mutation JAK2V617F, 16 % d'entre eux ayant été nouvellement diagnostiqués; 84 % avaient une maladie connue, d'une durée médiane de 2,2 ans. Un tiers (33 %) des patients étaient sous traitement par hydroxyurée (HU) à l'entrée dans l'étude. À l'inclusion, les moyennes \pm ÉT de l'hématocrite, des plaquettes et des leucocytes étaient respectivement de $45 \% \pm 4,0 \%$, $457 \times 10^9/L \pm 187 \times 10^9/L$ et $11,8 \times 10^9/L \pm 5,2 \times 10^9/L$. La taille médiane de la rate était de 13,2 cm et 16 patients (31 %) présentaient une splénomégalie (définie par un diamètre longitudinal > 12 cm pour les femmes et > 13 cm pour les hommes). Onze patients (22 %) avaient des antécédents d'événements cardiovasculaires majeurs : embolie pulmonaire (6), accident vasculaire cérébral (2), infarctus du myocarde (2) et thrombose de la veine porte (1).

Dans la phase I, la dose maximale tolérée, définie comme la plus forte dose administrée sans effets toxiques limitant la dose, a été déterminée comme étant de 540 mcg. Dans la phase II, l'augmentation de dose intrapatient a commencé à la dose de 150 mcg, ou 100 mcg chez les patients sous hydroxyurée, ou à la dose la plus élevée atteinte par les patients enrôlés dans la phase I. La dose de BESREMi a été augmentée toutes

les deux semaines à 225 mcg, 300 mcg, 400 mcg et 450 mcg, jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques. Pour les patients transitant d'un traitement par hydroxyurée, la dose d'hydroxyurée a été réduite progressivement pendant les 12 premières semaines de traitement afin d'éviter d'éventuelles toxicités. Après au moins un an de traitement et une durée médiane de 21,5 mois, l'intervalle d'administration a été augmenté à une fois toutes les 4 semaines pour 28 patients éligibles de l'étude PEGINVERA. En raison de modifications de la formulation, la dose initiale recommandée, le nombre d'ajustements posologiques et la dose maximale de BESREMi diffèrent légèrement de celles utilisées dans l'essai [voir Posologie et administration (2)].

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 61 mois et 53 % des patients ont été traités pendant au moins 60 mois. Trente-six patients ont achevé une année de traitement, dont onze ont interrompu le traitement après un an, principalement en raison d'effets indésirables apparus au cours du traitement. La dose moyenne de BESREMi était de 237 mcg (\pm 110) pendant la période de traitement.

L'efficacité de BESREMi a été évaluée dans l'étude PEGINVERA en déterminant la réponse hématologique complète (RHC) définie par un hémocrite < 45 % et l'absence de phlébotomie dans les 2 mois précédents, des plaquettes $\leq 400 \times 10^9/L$ et des leucocytes $\leq 10 \times 10^9/L$, une taille normale de la rate (diamètre longitudinal ≤ 12 cm pour les femmes et ≤ 13 cm pour les hommes) évaluée par échographie et l'absence d'événements thromboemboliques.

La RHC dans la population traitée pendant la période de traitement était de 61 % (31/51) (IC à 95 % : 46 à 74). La durée médiane de la réponse était de 14,3 mois (IC à 95 % : 5,5 à 30,1).

Parmi les patients de la population traitée qui ont obtenu une RHC, le délai médian de réponse a été de 7,8 mois de traitement par BESREMi. Il a fallu 1,2 an de traitement par BESREMi pour que 50 % des patients n'ayant jamais été traités par hydroxyurée obtiennent une RHC et 1,4 an pour que 50 % des patients ayant déjà été traités par hydroxyurée obtiennent une RHC.

Une réponse hématologique basée uniquement sur l'hémocrite, les plaquettes et les leucocytes a été obtenue chez 80 % des patients traités par BESREMi (41/51) (IC à 95 % : 67 à 90). La durée médiane de cette réponse était de 20,8 mois (IC à 95 % : 13,0 à 43,8).

16 PRÉSENTATION/ENTREPOSAGE ET MANIPULATION

16.1 Présentation

BESREMi (ropeginterféron alfa-2b-njft) solution injectable est une solution stérile, sans conservateur, limpide et incolore ou légèrement jaunâtre pour administration sous-cutanée, présentée en une seringue unidose préremplie. Chaque boîte contient une seringue préremplie de 500 mcg/mL dotée d'une aiguille hypodermique de sécurité 30 gauge d'un demi-pouce (NDC 73536-500-01).

16.2 Entreposage et manipulation

À conserver réfrigéré entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F), dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Conseiller au patient de lire l'étiquetage approuvé par la FDA (Guide des médicaments et Mode d'emploi).

Dépression et suicide

Informez les patients, leurs aidants et les membres de leur famille que des pensées et des comportements suicidaires, ainsi que l'apparition ou l'aggravation d'une dépression, ont été rapportés chez des patients traités par BESREMi. Leur conseiller d'être attentifs à tout changement inhabituel d'humeur ou de comportement, à l'apparition ou à l'aggravation d'une dépression, ou à l'émergence de pensées ou de comportements suicidaires. Indiquer aux patients, aux aidants et aux membres de la famille de signaler

immédiatement tout signe ou symptôme de dépression à leur professionnel de la santé, ainsi que d'arrêter immédiatement le traitement par BESREMi et d'obtenir sans tarder des soins médicaux en cas de pensées suicidaires ou de tentative de suicide [voir *Mises en garde et précautions (5.1)*].

Toxicité endocrinienne

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de diabète ou de dysfonctionnement thyroïdien [voir *Mises en garde et précautions (5.2)*].

Toxicité cardiovasculaire

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de toxicité cardiovasculaire à leur professionnel de la santé [voir *Mises en garde et précautions (5.3)*].

Diminution de la numération sanguine périphérique

Conseiller aux patients d'obtenir rapidement des soins médicaux en cas de faiblesse/fatigue, de fièvre, de prédisposition aux ecchymoses ou de saignements de nez fréquents [voir *Mises en garde et précautions (5.4)*].

Hypersensibilité

Conseiller aux patients d'obtenir sans tarder des soins médicaux s'ils présentent des symptômes de réactions d'hypersensibilité graves [voir *Mises en garde et précautions (5.5)* et *Interactions médicamenteuses (7)*].

Pancréatite

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de pancréatite [voir *Mises en garde et précautions (5.6)*].

Colite

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de colite [voir *Mises en garde et précautions (5.7)*].

Toxicité pulmonaire

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de toxicité pulmonaire [voir *Mises en garde et précautions (5.8)*].

Toxicité ophtalmologique

Conseiller aux patients de signaler toute modification de la vision et de passer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement [voir *Mises en garde et précautions (5.8)*].

Hyperlipidémie

Informez les patients que BESREMi peut augmenter les triglycérides sanguins et qu'ils devront se prêter à des analyses de sang pour surveiller cette toxicité [voir *Mises en garde et précautions (5.10)*].

Hépatotoxicité

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité à leur professionnel de la santé [voir *Mises en garde et précautions (5.11)* et *Utilisation dans des populations particulières (8.7)*].

Toxicité rénale

Conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme de toxicité rénale [voir *Mises en garde et précautions (5.12)* et *Utilisation dans des populations particulières (8.6)*].

Toxicité dentaire et parodontale

Conseiller aux patients d'avoir une bonne hygiène buccodentaire et de consulter régulièrement un dentiste [voir *Mises en garde et précautions (5.13)*].

Toxicité dermatologique

Conseiller aux patients d'obtenir rapidement des soins médicaux en cas de prurit important, d'alopécie, d'éruption cutanée et/ou d'autres toxicités dermatologiques [voir *Mises en garde et précautions (5.14)*].

Professions dangereuses/utilisation de machines

Conseiller aux patients de s'abstenir d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'ils sachent comment BESREMi affecte leurs capacités. Conseiller aux patients qui éprouvent des vertiges, de la somnolence et des hallucinations de ne pas conduire ou utiliser des machines lourdes [voir *Mises en garde et précautions (5.15)*].

Grossesse et contraception

Conseiller aux femmes d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par BESREMi et pendant au moins 8 semaines après l'administration de la dernière dose [voir *Utilisation dans des populations particulières (8.1, 8.3)*].

Allaitement

Conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par BESREMi et pendant huit semaines après l'administration de la dernière dose [voir *Utilisation dans des populations particulières (8.2)*].

Instruction sur la technique d'injection

Instruire les patients sur les techniques appropriées d'entreposage, de préparation et d'administration de BESREMi. Indiquer aux patients qui s'administrent eux-mêmes leur traitement d'injecter la dose prescrite de BESREMi [voir *Posologie et administration (2.4)*].

Fabricant :

PharmaEssentia Corporation 13F, No. 3, Park Street
Nangang District, Taipei 115, Taïwan
Numéro de licence aux États-Unis : 2155

Distribution :

PharmaEssentia USA Corporation
35 Corporate Dr, Suite 325, Burlington, MA 01803, États-Unis

PharmaEssentia® USA Corporation, 2024