

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr BESREMI®

ropeginterféron alfa-2b en solution injectable

Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*

Solution pour injection sous-cutanée à partir d'une seringue préremplie

Seringue préremplie de 1 mL contenant 500 mcg de ropeginterféron alfa-2b (500 mcg/mL)

Immunostimulant

FORUS Therapeutics Inc.
200 North Service Road West, bureau 129
Oakville (Ontario) L6M 2Y1
www.forustherapeutics.com

Date d'approbation :
2026-07-02

Numéro de contrôle : 300017

BESREMI® est une marque déposée de PharmaEssentia Corp utilisée sous licence par FORUS Therapeutics Inc.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'autorisation.

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1. Indications.....	5
1.1. Pédiatrie.....	5
1.2. Gériatrie	5
2. Contre-indications	5
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4. Posologie et administration	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3. Administration	9
4.4. Dose oubliée	11
5. Surdose	11
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	11
7. Mises en garde et précautions	12
Généralités	12
Appareil cardiovasculaire	12
Affections dentaires et parodontales.....	12
Conduite et utilisation de machines.....	12
Système endocrinien et métabolisme.....	13
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	13
Système immunitaire	14
Fonction visuelle.....	14
Fonction psychiatrique.....	14
Fonction rénale.....	14
Santé reproductive	15

Appareil respiratoire	15
Appareil cutané	15
7.1. Populations particulières	15
7.1.1. Grossesse	15
7.1.2. Allaitement.....	15
7.1.3. Pédiatrie.....	Error! Bookmark not defined.
7.1.4. Personnes âgées	16
8. Effets indésirables.....	16
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	16
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	19
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
9. Interactions médicamenteuses	20
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3. Interactions médicament-comportement.....	21
9.4. Interactions médicament-médicament	21
9.5. Interactions médicament-aliment	21
9.6. Interactions médicament-plante médicinale	21
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire	21
10. Pharmacologie clinique	21
10.1. Mode d'action.....	21
10.2. Pharmacodynamie	22
10.3. Pharmacocinétique	22
10.4. Immunogénicité	24
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	25
12. Instructions particulières de manipulation du produit	25
Partie 2 : Renseignements scientifiques	26
13. Renseignements pharmaceutiques	26
14. Études cliniques.....	27
14.1. Études cliniques par indication	27

16. Toxicologie non clinique.....	30
Renseignements destinés aux patient·e·s.....	31

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est indiqué pour :

- Le traitement des adultes atteints de polycythémie vraie.

1.1. Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 75 ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2. Contre-indications

- BESREMI est contre-indiquée chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la [section 6, « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement »](#).
- Existence ou antécédents de troubles psychiatriques graves, en particulier dépression grave, pensées suicidaires ou tentatives de suicide.
- Cirrhose décompensée (classe B ou C de Child-Pugh).
- Antécédents ou présence d'une maladie auto-immune active, grave ou non traitée.
- Personnes transplantées et immunodéprimées.
- Maladie thyroïdienne préexistante, sauf si elle peut être contrôlée par un traitement classique.
- Maladie cardiovasculaire grave ou instable (par exemple, hypertension non stabilisée, insuffisance cardiaque congestive [≥ classe 2 de la NYHA], arythmie cardiaque grave, sténose coronarienne importante, angor instable) ou événement récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.
- Insuffisance rénale grave ou terminale (DFG < 30 mL/min).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) peut provoquer ou aggraver des troubles neuropsychiatriques, auto-immuns, ischémiques et infectieux mortels ou mettant en jeu le pronostic vital. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, avec des évaluations cliniques et biologiques régulières. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant des signes ou des symptômes graves et persistants de ces affections, ou si ceux-ci s'aggravent. Dans de nombreux cas, mais pas toujours, ces troubles disparaissent après l'arrêt du traitement par l'interféron (voir la [section 7, « Mises en garde et précautions »](#)).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- Il convient de réaliser un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement.
- Le produit doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la polycythémie vraie.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Patients ne recevant pas encore d'hydroxyurée :

- La dose initiale recommandée de BESREMI pour les patients ne prenant pas encore 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 < $400 \times 10^9/L$ et leucocytes < $10 \times 10^9/L$).

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 < $400 \times 10^9/L$ et leucocytes < $10 \times 10^9/L$).
- Arrêter l'hydroxyurée d'ici à la semaine 13.

Phase d'entretien

Une fois la stabilisation obtenue, maintenir la dose de BESREMI (celle à laquelle les paramètres hématologiques se sont stabilisés) et l'intervalle d'administration de deux semaines pendant au moins un an. Après stabilisation des paramètres hématologiques pendant au moins un an sous dose stable de BESREMI, l'intervalle d'administration peut être allongé pour atteindre jusqu'à quatre semaines.

Surveiller étroitement les patients, en particulier pendant la phase d'ajustement posologique et lors de modifications de la dose. Effectuer régulièrement une formule sanguine complète (FSC), toutes les deux semaines pendant les phases d'ajustement posologique et de modification de la dose et tous les trois à six 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 les phases d'ajustement posologique et de modification de la dose.

Modifications de la dose

Si des effets indésirables apparaissent pendant le traitement, la dose administrée doit être réduite ou le traitement interrompu temporairement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent. Si le traitement est repris après la survenue d'une toxicité liée au médicament, la dose doit être réduite au niveau de la dose immédiatement inférieure.

Si une augmentation des paramètres hématologiques (hématocrite, plaquettes ou leucocytes) est observée, la dose et/ou l'intervalle d'administration doivent être adaptés au cas par cas.

Les modifications recommandées de la dose en cas d'effets indésirables sont indiquées dans le tableau 1.

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

Effet indésirable	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 inférieure 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 les taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) reviennent à des niveaux inférieurs à 3 fois la LSN si les valeurs au début du traitement étaient normales ou à des niveaux de 3 fois la LSN si les valeurs initiales étaient anormales, et jusqu'à ce que le taux de 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.

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
	> 20 fois la LSN	• Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux d'ALT et d'AST reviennent à des niveaux inférieurs à 3 fois la LSN si les valeurs au début du traitement étaient normales, ou à des niveaux de 1,5 fois la LSN si les valeurs initiales étaient anormales, et jusqu'à ce que le taux de 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 du traitement doit être envisagé.
Cytopénie	Anémie : hémoglobine (Hb) < 8 g/dL Thrombocytopénie : numération plaquettaire < 50 000/mm³ mais ≥ 25 000/mm³ Leucopénie : numération des globules blancs < 2 000/mm³ mais ≥ 1 000/mm³	• 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/mm³ et que le nombre de globules blancs redevienne supérieur à 3 000/mm³. • 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. Thrombocytopénie : nombre de plaquettes < 25 000/mm³ Leucopénie : nombre de globules blancs < 1 000/mm³	• Interrompre le traitement 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/mm³ et que le nombre de globules blancs redevienne supérieur à 3 000/mm³. • Si la toxicité persiste après quatre modifications de la dose, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
Dépression	Légère, sans pensées suicidaires	En cas de persistance (> 8 semaines), une consultation psychiatrique doit être envisagée.
	Modérée, sans pensées suicidaires	Envisager une réduction de la dose et une consultation psychiatrique.

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
	Sévère, ou pensées suicidaires toutes sévérités confondues	Interrompre le traitement, recommander une consultation psychiatrique.

Posologie dans les populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 mL/min. Éviter l'utilisation de BESREMI chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min. (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)).

Insuffisance hépatique

Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être surveillées régulièrement chez les patients sous traitement prolongé par BESREMI. Dans le cas des patients présentant une cirrhose compensée (c'est-à-dire de classe A de Child-Pugh), un autre interféron alfa pégylé (interféron alfa-2a pégylé) s'est révélé sûr. Aucun ajustement posologique de BESREMI n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère.

L'utilisation de l'interféron alfa n'a pas été évaluée chez les patients présentant une cirrhose décompensée (classes B et C de Child-Pugh) et est contre-indiquée chez ces patients (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)) Interrompre le traitement par BESREMI chez les patients qui présentent des signes de décompensation hépatique pendant le traitement.

Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par BESREMI. Lorsque l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques est progressive et persistante, la dose doit être réduite. Si l'augmentation des enzymes hépatiques est progressive et cliniquement significative malgré la réduction de la dose, ou s'il existe des signes d'insuffisance hépatique, le traitement doit être arrêté (voir la [section 7, « Mises en garde et précautions »](#)).

Gériatrie

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose recommandée de BESREMI lors de l'instauration du traitement chez les patients âgés.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de BESREMI chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

4.3. Administration

Lire le MODE D'EMPLOI avant d'administrer BESREMI en seringue préremplie à usage unique. BESREMI est uniquement destiné à l'injection sous-cutanée et peut être administré par un professionnel de la santé, le patient ou un aidant. Avant de prendre la décision d'autoriser l'administration de BESREMI par le 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 le patient ou l'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).

Chaque seringue préremplie de BESREMI est à usage unique.

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 au moins 5 cm 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 libre.
- 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. 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 de médicament dans la seringue en éliminant une partie.
- Tenir la seringue préremplie à hauteur des yeux, l'aiguille pointant tout droit 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 remettre le capuchon sur l'aiguille; 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.

4.4. Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans les deux jours qui suivent. Si plus de deux jours se sont écoulés, la dose oubliée doit être ignorée et la dose suivante doit être administrée au jour habituel prévu.

5. Surdose

Un cas accidentel de surdose a été signalé avec BESREMI, au cours du programme d'étude clinique. Le patient a reçu une dose initiale 10 fois supérieure à la dose recommandée et a présenté pendant trois jours des symptômes pseudogrippaux qui ont été jugés sans gravité. Il s'est complètement rétabli après l'arrêt temporaire du traitement par BESREMI et l'administration d'acétaminophène.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée (s.c.)	Seringue préremplie de 500 mcg/seringue (500 mcg/1 mL)	Acide acétique glacial, alcool benzylique, polysorbate 80, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Description

BESREMI est fourni dans un cylindre de seringue à usage unique en verre borosilicate transparent de type I de 1 mL, muni d'un adaptateur Luer-Lock et d'un capuchon rigide en plastique et fermé par un

piston siliconé.

7. Mises en garde et précautions

Voir la [section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes »](#).

Généralités

En raison de la posologie recommandée pour la phase d'ajustement posologique de BESREMI (voir la section « Posologie recommandée et ajustement posologique »), le délai pour atteindre la dose optimale individuelle est plus long qu'avec l'hydroxyurée. Dans une étude clinique sur la polycythémie vraie, la fin de la phase d'ajustement posologique individuel a été atteinte après environ 3,7 mois en moyenne pour BESREMI contre 2,6 mois pour l'hydroxyurée.

Au cours de la phase d'ajustement posologique, l'efficacité en matière de réduction du risque cardiovasculaire et thromboembolique associé à la maladie sous-jacente peut ne pas être pleinement établie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Des formules sanguines complètes, comprenant la détermination du niveau d'hématocrite ainsi que du nombre de leucocytes et de plaquettes, doivent être effectuées régulièrement, même après que la dose optimale individuelle a été établie. Il peut être nécessaire de recourir à la phlébotomie comme traitement de secours pour normaliser l'hyperviscosité sanguine.

Appareil cardiovasculaire

Des événements cardiaques, tels que cardiomyopathie, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et ischémie coronarienne, ont été associés au traitement par l'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). Les patients atteints ou ayant des antécédents d'affections cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par BESREMI. BESREMI est contre-indiqué chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires graves ou chez les patients ayant récemment subi un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)).

Affections dentaires et parodontales

Des affections dentaires et parodontales, pouvant entraîner la perte de dents, ont été signalées avec d'autres produits à base d'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). De plus, le traitement prolongé par BESREMI peut entraîner une sécheresse buccale susceptible d'endommager les dents et la muqueuse de la bouche. Les patients doivent se brosser les dents soigneusement deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste.

Conduite et utilisation de machines

BESREMI peut avoir une incidence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il faut aviser les patients qui éprouvent des étourdissements, une somnolence ou des hallucinations (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)) pendant le traitement par BESREMI d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

Système endocrinien et métabolisme

Avant de débuter le traitement par BESREMI, il est nécessaire de traiter et de contrôler toute maladie thyroïdienne préexistante par un traitement classique. Les patients qui développent des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement thyroïdien pendant le traitement par le ropeginterféron alfa-2b doivent faire évaluer leur taux de thyroïdostimuline (TSH). Si les taux de TSH peuvent être maintenus dans l'intervalle des valeurs normales, le traitement peut être poursuivi.

Des cas de diabète sucré ont été signalés avec d'autres produits à base d'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). Les patients présentant un diabète sucré qui n'est pas efficacement contrôlé par des médicaments ne doivent pas commencer un traitement par BESREMI. Si un patient traité par BESREMI développe un diabète sucré qui ne parvient pas à être contrôlé par des médicaments, le traitement par BESREMI doit être interrompu.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Fonction hépatique

Le traitement par l'interféron alfa a été associé à une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation significative des enzymes hépatiques. Une insuffisance hépatique a été signalée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C avec d'autres produits à base d'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)).

Des augmentations des taux d'ALT (≥ 3 fois la LSN), d'AST (≥ 3 fois la LSN), de GGT (≥ 3 fois la LSN) et de bilirubine (≥ 2 fois la LSN) ont été observées chez les patients traités par BESREMI. Ces augmentations étaient pour la plupart transitoires et sont survenues au cours de la première année de traitement.

Des troubles hépatiques ont également été rapportés chez des patients après un traitement prolongé par BESREMI (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être surveillées régulièrement chez les patients sous traitement prolongé par BESREMI. Le traitement par BESREMI doit être interrompu lorsque, malgré une réduction de la dose, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques progresse et est cliniquement significative. Interrompre le traitement par BESREMI chez les patients qui présentent des signes de décompensation hépatique pendant le traitement. BESREMI est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)).

Fonction pancréatique

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.

Système immunitaire

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.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et aiguës (par exemple urticaire, œdème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont été observées dans de rares cas avec des produits à base d'interféron alfa. 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.

Fonction visuelle

Des troubles oculaires graves, tels que rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétiens, décollement de la rétine et occlusion artérielle ou veineuse rétinienne, pouvant aboutir à une cécité ont été observés dans de rares cas chez des patients traités par l'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). Les patients doivent 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. Tout patient signalant une perte de vision partielle ou totale ou d'autres symptômes oculaires doit immédiatement passer un examen de la vue. Il convient d'envisager un arrêt du traitement par BESREMI en cas d'apparition ou d'aggravation de troubles oculaires.

Fonction psychiatrique

Des effets sur le système nerveux central (SNC), en particulier des cas de dépression, ont été observés chez certains patients traités par BESREMI au cours du programme de développement clinique (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). D'autres effets sur le SNC, notamment pensées suicidaires, tentative de suicide, agressivité, troubles bipolaires, manie ou état de confusion, ont été observés avec des médicaments de la classe des interférons alfa. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite portant sur les symptômes de troubles psychiatriques éventuels. En outre, une prise en charge thérapeutique doit être envisagée par le médecin traitant en cas d'apparition de ces symptômes. Si les symptômes psychiatriques s'aggravent, il est recommandé d'arrêter le traitement par BESREMI. BESREMI ne doit pas être administré chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles psychiatriques graves, en particulier dépression grave, pensées suicidaires ou tentatives de suicide (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)).

Fonction rénale

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance, quelle que soit la dose initiale et quel que soit le degré d'insuffisance rénale. Arrêter BESREMI si une insuffisance rénale grave survient pendant le traitement.

BESREMI est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir la [section 2, « Contre-indications »](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur les effets d'un traitement par le ropeginterféron alfa-2b sur la fertilité féminine ou masculine.

Appareil respiratoire

Des troubles respiratoires, tels qu'infiltration pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, pneumonie ou hypertension artérielle pulmonaire, ont été observés dans de rares cas chez des patients traités par l'interféron alfa (voir la [section 8, « Effets indésirables »](#)). Les patients qui développent des symptômes respiratoires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et, si nécessaire, le traitement par BESREMI doit être interrompu.

Appareil cutané

L'utilisation de BESREMI est associée à des troubles cutanés tels que prurit (6,7 %), alopecie (6,7 %), éruption cutanée (1,7 %), érythème (1,1 %), psoriasis (1,7 %), xérodermie (1,1 %), hyperkératose (1,1 %), hyperhidrose (3,4 %). Certains de ces événements peuvent être liés à la maladie. En cas d'apparition ou d'aggravation de ces troubles cutanés, envisager l'arrêt du traitement.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il existe peu de données sur l'usage des interférons alfa chez les femmes enceintes. Les études sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir la [section 16, « Toxicologie non clinique »](#)). Un effet abortif a été rapporté chez des primates recevant du ropeginterféron alfa-2b et d'autres médicaments de la classe des interférons alfa.

L'utilisation de BESREMI n'est pas recommandée durant la grossesse.

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BESREMI, sauf avis contraire du médecin.

7.1.2. Allaitement

On ignore si la substance active, le ropeginterféron alfa-2b, est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. Il convient de décider s'il faut interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir de suivre le traitement par BESREMI, en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement pour la femme.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Gériatrie (≥ 75 ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Dans l'étude de phase III PROUD-PV et l'étude de prolongation CONTINUATION-PV, le nombre d'interruptions temporaires du traitement dues à des effets toxiques était de 24,4 % (31/127). La dose de BESREMI a dû être réduite au moins une fois en raison d'effets indésirables associés au médicament chez 41,7 % des patients (53/127). Une proportion de 8,7 % des patients (11/127) a interrompu le traitement par le ropeginterféron alfa-2b en raison d'effets indésirables.

Au cours du programme de développement clinique, les effets indésirables les plus fréquents apparus en cours de traitement étaient les suivants : fatigue (23,0 %), arthralgie (21,9 %), leucopénie (19,7 %), thrombocytopénie (19,1 %), prurit (18,5 %), céphalées (16,9 %), diarrhée (16,3 %), augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (16,3 %), rhinopharyngite (15,7 %), douleurs dorsales (14,0 %), vertiges (14,0 %), syndrome pseudo-grippal (13,5 %), pyrexie (13,5 %), myalgie (12,4 %), anémie (10,7 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (10,7 %), douleurs dans les membres (10,7 %), nausées (10,1 %) et infection des voies urinaires (9,0 %).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Au total, 127 patients ont reçu au moins une dose de ropeginterféron alfa-2b à action prolongée au cours de l'étude clinique de phase III d'une durée de 12 mois. La dose moyenne administrée au cours de l'étude était de 334 (± 121) microgrammes, le plateau posologique maximal ayant été atteint à la semaine 28. Le tableau 3 présente les effets indésirables signalés chez les participants suivis pendant au moins 36 mois. Cent six sujets (106/127) traités par BESREMI ont terminé l'étude PROUD-PV.

Tableau 3 – Effets indésirables apparus en cours du traitement durant l'étude PROUD-PV ou l'étude de prolongation CONTINUATION-PV et observés chez ≥ 5 % des sujets

Classification par système et organe / Terme privilégié	ropeginterféron alfa-2b n = 127		HU/MTD ^a n = 127	
	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytopénie	28 (22,0 %)	3 (2,4 %)	36 (28,3 %)	4 (3,1 %)
Leucopénie	26 (20,5 %)	3 (2,4 %)	30 (23,6 %)	6 (4,7 %)
Anémie	17 (13,4 %)	1 (0,8 %)	34 (26,8 %)	2 (1,6 %)

Classification par système et organe / Terme privilégié	ropeginterféron alfa-2b n = 127		HU/MTD ^a n = 127	
	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)
Splénomégalie	13 (10,2 %)	0 (0,0 %)	9 (7,1 %)	1 (0,8 %)
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	7 (5,5 %)	0 (0,0 %)	13 (10,2 %)	0 (0,0 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (7,1 %)	0 (0,0 %)	6 (4,7 %)	0 (0,0 %)
Infection des voies urinaires	8 (6,3 %)	1 (0,8 %)	5 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Rhinite	7 (5,5 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Épreuves de laboratoire				
Augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase	24 (18,9 %)	9 (7,1 %)	4 (3,1 %)	2 (1,6 %)
Hausse du taux d'ALT	18 (14,2 %)	6 (4,7 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
Hausse du taux d'AST	13 (10,2 %)	3 (2,4 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
Augmentation des taux d'enzymes hépatiques	8 (6,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Trouble gastro-intestinal				
Diarrhée	12 (9,4 %)	0 (0,0 %)	14 (11,0 %)	1 (0,8 %)
Douleur abdominale	8 (6,3 %)	0 (0,0 %)	7 (5,5 %)	1 (0,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	17 (13,4 %)	0 (0,0 %)	18 (14,2 %)	1 (0,8 %)
Asthénie	10 (7,9 %)	0 (0,0 %)	6 (4,7 %)	1 (0,8 %)
Pyrexie	12 (9,4 %)	1 (0,8 %)	4 (3,1 %)	0 (0,0 %)
Syndrome pseudogrippal	10 (7,9 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Troubles du système nerveux				
Céphalée	15 (11,8 %)	0 (0,0 %)	16 (12,6 %)	0 (0,0 %)
Étourdissements	14 (11,0 %)	0 (0,0 %)	11 (8,7 %)	0 (0,0 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	15 (11,8 %)	1 (0,8 %)	5 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Dorsalgie	12 (9,4 %)	0 (0,0 %)	6 (4,7 %)	0 (0,0 %)
Myalgie	12 (9,4 %)	0 (0,0 %)	5 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Douleur aux extrémités	10 (7,9 %)	1 (0,8 %)	6 (4,7 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	10 (7,9 %)	0 (0,0 %)	9 (7,1 %)	0 (0,0 %)
Troubles oculaires				
Cataracte	7 (5,5 %)	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	1 (0,8 %)
Sécheresse oculaire	7 (5,5 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				

Classification par système et organe / Terme privilégié	ropeginterféron alfa-2b n = 127		HU/MTD ^a n = 127	
	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)	Tous grades confondus, n (%)	Grade 3 ou plus, n (%)
Toux	11 (8,7 %)	0 (0,0 %)	9 (7,1 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires				
Hypertension	7 (5,5 %)	4 (3,1 %)	12 (9,4 %)	5 (3,9 %)

CONTINUATION-PV était une étude de prolongation de l'étude PROUD-PV, ayant recruté 95 sujets précédemment traités par ropeginterféron alfa-2b et 76 sujets précédemment traités par hydroxyurée dans l'étude PROUD-PV.

^a HU/MTD – hydroxyurée ou meilleur traitement disponible

Certains effets indésirables observés au cours du développement clinique de BESREMI (études de phase I/II PEGINVERA-PV; de phase III PROUD-PV, CONTINUATION-PV et PEN-PV) sont décrits ci-dessous.

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux ont été signalés avec d'autres produits à base d'interféron alfa et ont été observés chez 38,8 % des patients traités par BESREMI. Les troubles gastro-intestinaux les plus fréquemment signalés dans ces études étaient la diarrhée (16,3 %) et les nausées (10,1 %).

Effets sur le SNC et effets neuropsychiatriques

Dans le programme de développement clinique de BESREMI, onze cas de dépression (6,2 %) sont survenus : 3,4 % des patients se sont rétablis et 2,8 % ont arrêté le traitement. Cependant, dans l'étude de phase III PROUD-PV, une dépression a été observée chez trois patients traités par ropeginterféron alfa-2b (2,4 % des patients), soit une incidence équivalente à celle observée dans le groupe traité par hydroxyurée (HU) ou le meilleur traitement disponible (MTD). Un seul patient a arrêté le traitement par BESREMI au cours de l'étude de phase III en raison d'une dépression. Des effets neuropsychiatriques, notamment idées suicidaires, tentative de suicide, suicide, agressivité, trouble bipolaire, manie ou état de confusion, ont été signalés avec l'interféron alfa (voir la [section 7, « Mises en garde et précautions »](#)).

Effets cardiovasculaires

Au cours du traitement par BESREMI, dix cas de fibrillation auriculaire (taux d'incidence de 5,6 %) de degré 1 à 3 (un épisode) sont survenus chez deux patients. Le traitement par BESREMI a été poursuivi et les patients ont reçu des produits appropriés pour traiter ces événements. Les patients se sont rétablis des deux événements, tandis qu'un événement était toujours en cours au moment de l'évaluation.

Effets sur l'appareil respiratoire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) ont été signalés avec l'interféron alfa, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque d'HAP (tels qu'hypertension portale, infection par le VIH et cirrhose). Les événements ont été signalés à différents moments, généralement plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Effets ophtalmologiques

Des troubles oculaires graves, tels que rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétinien, décollement de la rétine et occlusion artérielle ou veineuse rétinienne, ont été signalés avec l'interféron alfa (voir la [section 7, « Mises en garde et précautions »](#)).

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables apparus en cours du traitement (EIAT) suivants, qui ont été signalés qu'ils aient été ou non considérés comme liés au traitement, sont survenus chez deux patients ou plus traités par BESREMI dans le cadre de l'étude PROUD-PV ou de l'étude de prolongation CONTINUATION-PV, et ont été observés à une incidence plus élevée avec BESREMI qu'avec le comparateur :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie ferriprive

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, tachycardie sinusale

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Affections endocriniennes : hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune, hyperthyroïdie.

Affections oculaires : rétinopathie, baisse de l'acuité visuelle, presbytie, vision floue

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, gastrite, ballonnement abdominal, sécheresse buccale, diverticule intestinal, trouble de la motricité digestive, hémorroïdes, pancréatite chronique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, douleur thoracique, inflammation des muqueuses, douleur au site d'injection

Affections hépatobiliaires : stéatose hépatique, kyste hépatique

Infections et infestations : infection des voies respiratoires, zona, conjonctivite, infection virale, otite, érysipèle, infection, laryngite, maladie de Lyme, amygdalite

Lésions, intoxications et complications d'interventions : chute, fracture du pied, claquage musculaire

Investigations : hématokrite augmenté, thyroïdostimuline sanguine augmentée, acide urique sanguin augmenté, plaquettes augmentées, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, température corporelle augmentée, anticorps antithyroïdiens positifs, phosphatase alcaline sanguine augmentée, fraction d'éjection diminuée, transferrine diminuée, coloscopie, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en fer, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, carence en vitamine D, diabète sucré, hypoalbuminémie, hypokaliémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur rachidienne, arthrose, douleur musculosquelettique, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, douleur cervicale, faiblesse musculaire, syndrome de la coiffe des rotateurs

Affections du système nerveux : hypoesthésie, migraine, somnolence, accident vasculaire cérébral ischémique, perte de conscience, neuropathie périphérique, sciatique

Affections psychiatriques : anxiété, troubles du sommeil, troubles affectifs, sautes d'humeur, nervosité, agitation

Affections du rein et des voies urinaires : calculs urinaires, leucocyturie

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction érectile

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée, dyspnée d'effort

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, érythème, hyperhidrose, psoriasis, prurit généralisé, xérodermie

Actes médicaux et chirurgicaux : extraction dentaire

Affections vasculaires : hypotension, variation de la tension artérielle, collapsus circulatoire, maladie artérielle périphérique occlusive

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Tableau 4 - Variations hématologiques et biologiques observées dans l'étude PROUD-PV et l'étude de prolongation CONTINUATION-PV

Paramètre de laboratoire	BESREMI N = 127 (%)		HU/MTD ^a N = 127 (%)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	18 (14,2)	6 (4,7)	2 (1,6)	0 (0)
Anticorps antinucléaire augmenté	3 (2,4)	0 (0)	3 (2,4)	0 (0)
Anticorps antithyroïdiens positifs	3 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	13 (10,2)	3 (2,4)	2 (1,6)	0 (0)
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	3 (2,4)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)
Thyréostimuline sanguine augmentée	5 (3,9)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Acide urique sanguin augmenté	3 (2,4)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase	24 (18,9)	9 (7,1)	4 (3,1)	2 (1,6)
Hématocrite augmenté	6 (4,7)	0 (0)	4 (3,1)	0 (0)
Enzyme hépatique augmentée	8 (6,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)
Plaquettes diminuées	3 (2,4)	0 (0)	12 (9,4)	2 (1,6)
Plaquettes augmentées	3 (2,4)	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0)
Transferrine diminuée	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Globules blancs diminués	5 (3,9)	0 (0)	5 (3,9)	1 (0,8)

^a HU/MTD – hydroxyurée ou meilleur traitement disponible

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le ropeginterféron alfa-2b.

In vitro, le ropeginterféron alfa-2b n'inhibe pas le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4, à des concentrations cliniquement pertinentes. Il n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 humaines in vitro. Aucun ajustement posologique des

médicaments métabolisés par ces enzymes de la famille du CYP450 n'est nécessaire. In vitro, le ropeginterféron alfa-2b est un inhibiteur faible du CYP2A6 dépendant de la durée d'exposition. Les médicaments à index thérapeutique étroit métabolisés par le CYP2A6 doivent être administrés avec prudence et des ajustements posologiques appropriés peuvent être nécessaires en fonction des résultats des analyses sanguines.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction de BESREMI avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucun ajustement posologique du ropeginterféron alfa-2b n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des produits métabolisés par le CYP2C9/19, le CYP3A4 ou la N-acétyltransférase.

L'administration de 180 mcg d'interféron alfa-2a pégylé une fois par semaine pendant 4 semaines à des sujets masculins sains n'a eu aucun effet sur les profils pharmacocinétiques de la méphénytoïne, de la dapsone, de la débrisoquine et du tolbutamide, ce qui suggère que l'interféron alfa-2a pégylé n'a aucun effet sur l'activité métabolique *in vivo* des isoenzymes du cytochrome P450, (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6. Au cours de la même étude, une augmentation de 25 % de l'ASC de la théophylline (substrat du CYP1A2) a été observée, démontrant que l'interféron alfa-2a pégylé est un inhibiteur de l'activité du CYP1A2.

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le ropeginterféron alfa-2b appartient à la classe des interférons de type I. Ces interférons déploient leurs effets cellulaires en se liant à un récepteur transmembranaire appelé récepteur de 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. Il a été démontré que l'interféron alfa avait un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules progénitrices hématopoïétiques et des fibroblastes de la moelle osseuse et qu'il antagonisait l'action des facteurs de croissance et d'autres cytokines qui jouent un rôle dans le développement de la myélofibrose. Ces actions pourraient être impliquées dans les effets thérapeutiques du ropeginterféron alfa-2b dans la polycythémie vraie.

De plus, chez certains patients atteints de polycythémie vraie, le traitement par le ropeginterféron alfa-2b a été associé à une diminution de la charge allélique de la mutation JAK2V617F (la mutation ponctuelle V617F de la kinase JAK2 est une mutation motrice et une caractéristique distinctive de la polycythémie vraie, présente chez environ 95 % des patients).

10.2. Pharmacodynamie

Efficacité

L'efficacité du ropeginterféron alfa-2b 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. La réponse hématologique complète (RHC, définie comme un hématocrite < 45 % sans phlébotomie [au moins 3 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 l'aire sous la courbe du ropeginterféron alfa-2b au cours d'un intervalle de traitement.

Innocuité

La survenue d'une thrombocytopénie tous degrés confondus et d'une augmentation du gamma-glutamyl transférase toutes valeurs confondues est significativement liée aux concentrations minimales (C_{min}) de ropeginterféron alfa-2b.

10.3. Pharmacocinétique

Linéarité/Non-linéarité

Dans une fourchette posologique comprise entre 24 et 270 mcg, la C_{max} du ropeginterféron alfa-2b a augmenté proportionnellement aux doses administrées dans une étude pharmacocinétique menée auprès de sujets sains. Une augmentation de l'exposition supérieure à la proportionnelle a été observée. La variabilité interindividuelle pour le ropeginterféron alfa-2b était de 35 % (C_{max}) et de 25 % (ASC).

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ropeginterféron alfa-2b chez des sujets recevant une ou plusieurs doses sous-cutanées (n = 5)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (jours)	t_{1/2} (jours)	ASC_{0-t} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h)	V_d/F (L)
	Moyenne géométrique (CV exprimé en %)	Médiane (min – max)	Moyenne (ÉT)	Moyenne géométrique (CV exprimé en %)	Moyenne (ÉT)	Moyenne (ÉT)
Dose unique Sujets sains 180 mcg	19,7 (35)	3,0 (1,5 – 5,0)	2,77 (2,08)	3 642,1 (30)	47,94 (11,5)	4,35 (2,80)
Dose multiple Patients atteints de polycythémie vraie 450 mcg toutes les deux semaines	43,98 (NR)	6,0 (5,0 – 6,0)	8,2 (1,87)	12 040,8 (NR)	NR	NR

Données issues d'analyses non compartimentales.

NR : non rapporté

Absorption

L'absorption du ropeginterféron alfa-2b est soutenue chez les patients, les concentrations sériques maximales étant atteintes après 3 à 6 jours.

Distribution

Le ropeginterféron alfa-2b se retrouve principalement dans la circulation sanguine et le liquide extracellulaire, comme le montre un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_d) de 6,6 à 17 litres chez les patients après administration sous-cutanée (doses de 50 à 450 mcg). La C_{max} moyenne était comprise entre 2,4 ng/mL (avec une dose de 50 à 80 mcg) et 49 ng/mL (avec une dose de 450 mg) et l'ASC_{0-t} variait entre 28,5 ng.h/mL (avec une dose de 50 à 80 mcg) et 552,6 ng.h/mL (avec une dose de 450 mcg) chez les patients après administration sous-cutanée de doses multiples. Une variabilité interindividuelle de 25 % pour l'ASC et de 35 % pour la C_{max} a été observée chez des volontaires sains.

Métabolisme

Le métabolisme du ropeginterféron alfa-2b n'est pas entièrement caractérisé. La liaison de l'interféron alfa-2b à un fragment de polyéthylène glycol ramifié de poids moléculaire élevé (40 kDa) est considérée comme la principale raison pour laquelle son élimination diffère de celle des interférons non pégylés.

Élimination

Après l'administration sous-cutanée de doses multiples (dose comprise entre 50 et 450 mcg), la demi-vie terminale du ropeginterféron alfa-2b chez les patients est d'environ 6 à 10 jours et la clairance du ropeginterféron alfa-2b est de 0,023 à 0,061 L/h.

Le rôle des protéines de transport dans l'absorption, la distribution et l'élimination du ropeginterféron alfa-2b n'est pas connu.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Il n'existe que peu de données pharmacocinétiques sur l'utilisation du ropeginterféron alfa-2b chez les personnes âgées.
- **Insuffisance hépatique** : Une exposition et un profil pharmacocinétique comparables ont été signalés pour un autre interféron alfa (l'interféron alfa-2a pégylé) chez des patients atteints de cirrhose (classes A de Child-Pugh) et chez des patients qui ne le sont pas. La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique plus grave.
- **Insuffisance rénale** : Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave recevant 180 mcg d'interféron alfa-2a pégylé une fois par semaine ont présenté une exposition plasmatique au médicament comparable ou supérieure de 60 % à celle des sujets dont la fonction rénale est normale.

Chez 13 patients atteints d'IRT nécessitant une hémodialyse chronique, l'administration de 135 mcg d'interféron alfa-2a pégylé une fois par semaine a entraîné une exposition au médicament inférieure de 34 % à celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ayant reçu une dose unique d'interféron alfa-2b pégylé à 1,0 mcg/kg ont présenté une augmentation de la C_{max} , de l'ASC et de la demi-vie proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Après administration de doses multiples d'interféron alfa-2b pégylé (1,0 mcg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine pendant quatre semaines), la clairance de l'interféron alfa-2b pégylé a diminué en moyenne de 17 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et de 44 % chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale. D'après les données relatives à une dose unique, la clairance était similaire chez les patients présentant une insuffisance rénale grave qui n'étaient pas sous hémodialyse et chez les patients sous hémodialyse.

- **Obésité ou insuffisance pondérale** : Le profil pharmacocinétique du ropeginterféron alfa-2b n'a pas été déterminé chez les patients en situation d'obésité ou d'insuffisance pondérale.

10.4. Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments

concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre le ropeginterféron alfa-2b avec les incidences observées dans d'autres études ou avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

L'incidence des anticorps contre le ropeginterféron alfa-2b était de 1,4 % (2/146). Parmi les patients testés positifs pour les anticorps anti-médicament, aucun n'a développé d'anticorps neutralisants.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver BESREMI au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

12. Instructions particulières de manipulation du produit

Élimination de la seringue préremplie usagée

Pousser délicatement la protection rose sur l'aiguille, jusqu'à ce qu'elle s'enclenche et recouvre l'aiguille. Jeter la seringue préremplie usagée, avec l'aiguille encore attachée, dans un conteneur d'élimination des objets tranchants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

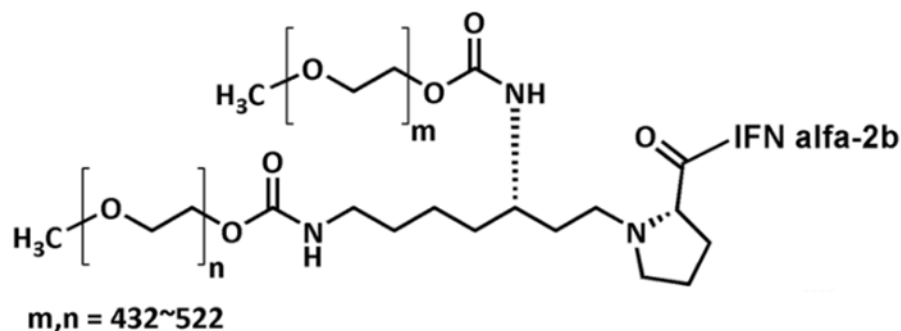
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : ropeginterféron alfa-2b

Nom chimique : Poly (oxy-1,2-éthanediyle), α -hydro- ω -méthoxy-, 1,1-diester avec interféron α -2b [1-[1-[3.7-bis (carboxyamino) heptyl] proline]] (humain synthétique)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{876}H_{1376}N_{232}O_{260}S_9$ $(C_2H_4O)_n$, où $n = 1044$ à 1044 . La masse moléculaire du ropeginterféron alfa-2b est d'environ 60 kilodaltons (kDa).

Structure :



Propriétés physicochimiques : le ropeginterféron alfa-2b est présenté en solution limpide et incolore ou légèrement jaunâtre. Le pH est de 6 environ.

Norme pharmaceutique : Norme interne.

Caractéristiques du produit :

Le ropeginterféron alfa-2b est un interféron alfa-2b à action prolongée. Il s'agit d'un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2b, produite dans les cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant, conjugué à un groupement méthoxy polyéthylène glycol (mPEG). Le poids moléculaire approximatif de la partie PEG de la molécule est de 40 kDa. Le ropeginterféron alfa-2b n'agit pas à un poids moléculaire approximatif de 60 kDa.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Polycythémie vraie

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la polycythémie vraie

Nom de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
PROUD-PV/CONTINUATION-PV	Étude de non-infériorité de phase III, ouverte, à répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par traitement actif avec suivi à long terme*	Ropeginterféron alfa-2b administré par voie sous-cutanée à raison de 50 à 500 mcg, toutes les deux semaines pendant 12 mois.	Groupe traité par ropeginterféron alfa-2b : PROUD-PV : 127 CONTINUATION-PV : 95	58,5 (30 – 85)	Femmes : 54 % Hommes : 46 %
		Hydroxyurée prise par voie orale à une dose initiale de 500 mg par jour pendant 12 mois.	Groupe traité par hydroxyurée ou le meilleur traitement disponible : PROUD-PV : 127 CONTINUATION-PV : 76	57,9 (21 – 81)	Femmes : 53 % Hommes : 47 %

* Sujets de l'étude PROUD-PV répartis aléatoirement en deux groupes égaux traités par BESREMI ou l'hydroxyurée. Les patients ont été suivis pendant un an afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité. Au bout d'un an, les patients de chaque groupe pouvaient continuer à être traités et suivis dans le cadre de l'étude CONTINUATION-PV. Le tableau indique le nombre de participants inscrits dans l'étude PROUD-PV, ainsi que le sous-groupe de participants ayant intégré l'étude CONTINUATION-PV, dans la colonne « Nombre de participants (n) ».

Une étude de phase III, ouverte et à répartition aléatoire (PROUD-PV) a évalué l'efficacité et l'innocuité de BESREMI par rapport à l'hydroxyurée chez 254 patients adultes atteints de polycythémie vraie (répartis aléatoirement selon un rapport 1:1). Les patients n'ayant jamais été traités étaient admissibles s'ils nécessitaient un traitement cytoréducteur. Ceux actuellement sous hydroxyurée étaient admissibles s'ils ne répondaient pas au traitement, si la durée de leur traitement était inférieure à 3 ans et s'ils ne présentaient ni résistance ni intolérance avérées. Ils étaient exclus s'ils avaient reçu un traitement cytoréducteur autre que l'hydroxyurée ou s'ils avaient reçu d'autres produits à base d'interféron alfa. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur exposition antérieure à l'hydroxyurée, de leur âge au moment de la sélection (≤ 60 ou > 60 ans) et de l'existence d'antécédents d'événements thromboemboliques. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 – Caractéristiques des patients participant à l'étude PROUD-PV lors de la sélection

	Groupe traité par le ropeginterféron alfa-2b (n = 127)	Groupe témoin (n = 127)
Âge Années*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Sexe Femme, n (%) Homme, n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Race Blanche, n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Durée de la polycythémie vraie (mois)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Charge allélique de JAK2V617F (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Paramètres hématologiques Hématocrite (%)* Plaquettes (10 ⁹ /L)* Leucocytes (10 ⁹ /L)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Diamètre médian de la rate† (intervalle) (cm)	13,1 (7,0 – 25,0)	13,0 (7,5 – 24,5)
Présence d'une splénomégalie‡ Non, n (%) Oui, n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

* les valeurs sont exprimées en moyenne ± ÉT.

† diamètre longitudinal mesuré par TDM ou IRM

‡ défini comme un diamètre de la rate, mesuré par TDM ou IRM, supérieur à 17 cm

Les patients n'ayant jamais reçu d'hydroxyurée (n = 160) ou ayant déjà reçu de l'hydroxyurée (n = 94) ont été répartis aléatoirement (selon un rapport 1:1) pour recevoir soit BESREMI, soit l'hydroxyurée. La dose a été augmentée progressivement en fonction de la réponse de la maladie et de la tolérabilité (BESREMI a été administré à des doses comprises entre 50 à 500 mcg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines). Après 12 mois de traitement, la dose moyenne de BESREMI était de 382 mcg (± 141 mcg).

Après un an de traitement, les patients de l'étude PROUD-PV étaient admissibles à une étude de suivi à long terme intitulée CONTINUATION-PV. Quatre-vingt-quinze (95) participants sur 127 s'y sont inscrits et ont continué à recevoir BESREMI (de 50 à 500 mcg administrés par voie sous-cutanée toutes les deux, trois ou quatre semaines). Après 36 mois de traitement (12 mois de traitement dans l'étude PROUD-PV suivis de 24 mois de traitement dans l'étude de prolongation), la dose moyenne de BESREMI était de 363 mcg (± 149 mcg).

L'efficacité de BESREMI a été démontrée chez 127 participants sur la base des taux de réponse hématologique complète (RHC) et de RHC associée à une rate normale, et confirmée par les estimations de la durée la plus longue réponse. La RHC était définie comme un hématocrite < 45 % sans phlébotomie (au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie), des plaquettes ≤ 400 x 10⁹/L et des leucocytes ≤ 10 x 10⁹/L, tandis qu'une rate normale était définie comme une rate ≤ 12 cm chez les femmes et ≤ 13 cm chez les hommes. Le taux de RHC (et le taux de RHC associée à une rate normale) a

été calculé sur la base des meilleures réponses individuelles observées au cours des phases de suivi réunies des études PROUD-PV et CONTINUATION-PV.

Chez les participants ayant reçu BESREMI, le taux de RHC était de 84,3 % (IC à 95 % : 76,7 à 90,1), et le taux de RHC associée à une rate normale (définies comme ≤ 12 cm chez les femmes et ≤ 13 cm chez les hommes) était de 64,6 % (IC à 95 % : 55,6 à 72,9).

Au cours des études, la durée la plus longue de RHC était non estimable (IC à 95 % : 38,7 mois à non estimable) et la durée la plus longue de RHC associée à une rate normale était de 15,18 mois (IC à 95 % : 9,7 à 21,1). Les estimations de la réponse et les critères d'évaluation associés sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 – Efficacité de BESREMI dans l'étude PROUD-PV et l'étude de prolongation à long terme CONTINUATION-PV

Critère d'évaluation	Patients traités par BESREMI (N = 127)
Réponse hématologique complète (RHC)	
Taux de RHC, n (%) (IC à 95 %)	107 (84,3 %) (76,7, 90,1)
Durée médiane de la plus longue réponse (IC à 95 %), mois ^a	Non atteinte (38,8, non estimable)
Durée médiane jusqu'à la première réponse (mois)	6,46 (6,0, 9,2)
RHC + rate normale	
Taux de RHC + rate normale, n (%) (IC à 95 %)	82 (64,6 %) (55,6, 72,9)
Durée médiane de la plus longue réponse (IC à 95 %), mois ^a	15,18 (9,7, 21,1)
Durée médiane jusqu'à la première réponse, mois (intervalle) ^a	11,90 (9,2, 14,7)
Suivi de l'étude	
Durée médiane du suivi, mois (intervalle)	30,15 (0,95, 36,03)

Les taux de réponse hématologique complète ont été calculés en divisant le nombre de patients ayant répondu au traitement observés sur l'ensemble de la période de suivi par la taille totale de la cohorte.

La meilleure réponse individuelle a été définie comme la réponse obtenue lors d'au moins une visite d'évaluation au cours des 12 mois de traitement de l'étude PROUD-PV et des 24 mois de traitement de l'étude de prolongation CONTINUATION-PV.

Les patients perdus de vue ont été considérés comme des patients n'ayant pas répondu au traitement (s'ils n'avaient pas répondu avant l'arrêt du traitement).

^a basée sur les estimations établies selon la méthode de Kaplan-Meier

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Les études toxicologiques ont duré 4 semaines au plus en raison de la production d'anticorps anti-médicaments neutralisants chez les singes cynomolgus et de l'absence d'activité biologique chez les rats Sprague Dawley. Les effets liés au médicament observés lors de l'étude pivot de toxicité menée sur des singes pendant 4 semaines correspondaient aux effets connus des interférons (IFN). La dose sans effet nocif observé (DSENO) la plus pertinente sur le plan clinique pour cette étude a été fixée à 2 mg/kg, car la thrombocytopénie est un effet indésirable connu de l'utilisation de l'IFN pégylé chez l'homme. Cette valeur permet de disposer d'une marge de sécurité appropriée par rapport à la dose maximale administrée chez l'homme, qui est de 540 µg, soit 7,7 µg/kg (sur la base d'un poids corporel de 70 kg).

Génotoxicité :

Le ropeginterféron alfa-2b n'a pas causé de lésions de l'ADN lorsqu'il a été soumis à l'éventail standard de tests de mutagenèse.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène du ropeginterféron alfa-2b.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Au cours d'une étude de toxicité sur le développement embryofœtal menée chez des singes cynomolgus, un effet abortif a été observé chez les mères pendant et après l'administration, deux fois par semaine, de ropeginterféron alfa-2b pendant la période d'organogenèse (du jour 20 de gestation au jour 48) à une dose de 0,675 mg/kg ou plus. Aucun effet du traitement n'a été observé chez les fœtus survivants à la dose de 2 mg/kg, la plus élevée testée dans cette étude. L'effet abortif observé dans cette étude est conforme aux effets connus des interférons chez les primates non humains. Les effets sur la fertilité n'ont pas été évalués.

On ignore si la substance active est excrétée dans le lait chez l'humain ou les animaux (voir la [section 7.1, « Populations particulières »](#)).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BESREMI**®

ropeginterféron alfa-2b

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **BESREMI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **BESREMI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

À quoi sert **BESREMI :**

- Pour traiter les adultes atteints de polycythémie vraie (PV), un type rare de cancer dans lequel la moelle osseuse produit un excès de globules rouges, et parfois de globules blancs, ainsi que de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler).

Comment fonctionne **BESREMI :**

On ne sait pas exactement comment fonctionne **BESREMI**. **BESREMI** ralentit ou arrête la croissance anormale des cellules sanguines.

Les ingrédients de **BESREMI sont :**

Ingrédient médicinal : ropeginterféron alfa-2b

Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, acide acétique glacial, polysorbate 80, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

****BESREMI** se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Seringue préremplie contenant 500 microgrammes (µg) de ropeginterféron alfa-2b dans un volume de 1 mL.

N'utilisez pas BESREMI dans les cas suivants :

- en cas d'allergie au ropeginterféron alfa-2b ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament;
- si vous souffrez ou avez souffert de troubles mentaux graves (tels que dépression, pensées suicidaires ou tentative de suicide);
- si vous avez des antécédents ou une présence de maladie auto-immune active grave ou non traitée (telle que polyarthrite rhumatoïde, psoriasis ou maladie inflammatoire de l'intestin);
- si vous avez reçu une greffe d'organe et prenez des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire;
- si vous avez une maladie du foie avancée et non contrôlée;
- si vous souffrez d'une maladie rénale grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BESREMI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, notamment une crise cardiaque ou une hypertension;
- si vous recevez ou avez reçu par le passé un traitement pour une maladie mentale, y compris la dépression, et avez eu envie de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres;
- si vous souffrez d'une maladie de la thyroïde;
- si vous avez un diabète ou une hypertension. Votre médecin pourrait vous demander de passer un examen de la vue;
- si vous avez des problèmes de foie. Si vous prenez BESREMI pendant une longue période, vous devrez effectuer des analyses de sang régulières pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie;
- vous souffrez ou avez récemment souffert de troubles pancréatiques tels qu'une inflammation du pancréas;
- si vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des antécédents de troubles intestinaux tels qu'une colite (inflammation du colon);
- vous présentez des problèmes pulmonaires (respiratoires) tels qu'une pneumonie, un essoufflement ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- vous souffrez de troubles de la vue dus à des maladies telles que le diabète ou l'hypertension;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- si vous souffrez de psoriasis ou d'autres problèmes cutanés, car ceux-ci pourraient s'aggraver pendant le traitement par BESREMI.

Autres mises en garde :

- Des troubles dentaires et gingivaux, pouvant entraîner la perte de dents, peuvent survenir avec les médicaments à base d'interféron. De plus, le traitement prolongé par BESREMI peut entraîner une sécheresse buccale susceptible d'endommager les dents et la muqueuse de la bouche. Brossez-vous les dents soigneusement deux fois par jour et consultez régulièrement un dentiste.

- Il faudra peut-être un certain temps pour atteindre votre dose optimale individuelle de BESREMI et celle-ci peut varier d'une personne à l'autre. Votre médecin déterminera s'il est nécessaire de vous prescrire un autre médicament en début de traitement pour réduire rapidement le nombre de cellules sanguines et prévenir les caillots sanguins et les saignements.
- Accordez-vous un temps d'adaptation après avoir pris BESREMI afin d'évaluer comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

BESREMI

Comment utiliser BESREMI :

- Consultez le mode d'emploi qui accompagne BESREMI pour prendre connaissance des instructions détaillées sur la préparation et l'injection de BESREMI.
- Prenez BESREMI en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Il vous indiquera la quantité de BESREMI à injecter et le moment de l'injection. N'injectez pas plus que la dose prescrite.
- BESREMI est administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). Avant d'utiliser BESREMI pour la première fois, votre professionnel de la santé doit vous montrer comment préparer et mesurer votre dose de BESREMI, ainsi que comment vous faire l'injection.
- Vous ne devez pas vous injecter BESREMI avant que votre professionnel de la santé ne vous ait montré comment l'utiliser correctement. Votre professionnel de la santé vous prescrira la quantité de BESREMI adaptée à votre cas.
- Ne vous injectez pas plus d'une dose de BESREMI toutes les 2 semaines sans en parler à votre professionnel de la santé. Ne réutilisez pas la seringue unidose préremplie.
- Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang avant le début du traitement par BESREMI et régulièrement durant le traitement pour surveiller l'évolution de votre polycythémie vraie et l'apparition d'effets secondaires.

Dose habituelle :

La dose initiale habituelle de BESREMI est de 50 ou 100 microgrammes toutes les 2 semaines. Ce dosage dépend du fait que vous preniez ou non déjà d'autres médicaments pour traiter votre maladie. Votre médecin augmentera ensuite votre dose de façon progressive et pourrait l'ajuster en cours de traitement. Votre dose sera augmentée petit à petit jusqu'à ce que votre maladie soit maîtrisée ou jusqu'à ce que vous atteigniez la dose maximale.

Surdose :

Si vous avez pris plus de BESREMI que vous n'auriez dû, informez votre médecin dès que possible.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de BESREMI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Vous devez vous injecter la dose dès que vous vous en souvenez. Cependant, si plus de 2 jours se sont écoulés depuis l'oubli, sautez la dose oubliée et injectez la dose suivante au moment prévu. N'injectez pas de double dose pour compenser une dose oubliée. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain-e de la conduite à adopter en cas d'oubli d'une dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de BESREMI :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BESREMI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

diminution du nombre de certains types de globules blancs (appelés leucocytes et neutrophiles), pouvant accroître le risque d'infection, provoquer de la fièvre, des frissons ou une fatigue inhabituelle, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules qui aident le sang à coaguler (appelées plaquettes), pouvant entraîner des saignements si leur nombre baisse trop;

anxiété, changements d'humeur;

écoulement nasal, éternuements, toux, fièvre;

douleurs articulaires ou musculaires, douleurs au dos, douleurs osseuses;

augmentation ou diminution de l'activité de la glande thyroïde, augmentation de l'hormone thyroïdienne (TSH), pouvant entraîner de la fatigue, une prise ou une perte de poids, une accélération du rythme cardiaque, une intolérance au froid et une sécheresse cutanée;

fatigue, faiblesse, sensation de grande somnolence;

yeux secs;

maux de tête;

perte d'appétit;

bouche sèche, constipation;

diarrhée, douleur abdominale;

augmentation de certaines enzymes du foie dans les analyses de sang;

démangeaisons, chute de cheveux, rougeurs cutanées, transpiration excessive, peau sèche.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Anxiété : irritabilité, nervosité, sentiment de panique		✓	
Fibrillation auriculaire (battements cardiaques très		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
rapides et irréguliers) : inconfort thoracique avec perception désagréable des battements, fatigue, faiblesse, étourdissements, essoufflement, sensation de perdre connaissance			
Cataracte (opacification du cristallin) : vision floue, vision double, sensibilité à la lumière ou à l'éblouissement		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : bourdonnements dans les oreilles, maux de tête, vision floue		✓	
Syndrome pseudo-grippal (symptômes semblables à ceux de la grippe) : maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre	✓		
Pancréatite (douleur intense et persistante au niveau de l'estomac, pouvant être le signe d'une inflammation du pancréas)		✓	
Infection des voies urinaires (incluant les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : mictions fréquentes, douleur ou sensation de brûlure en urinant, sang dans l'urine, douleurs dans le bassin, urine malodorante, urine trouble		✓	
Peu fréquent			
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons		✓	
Inconnue			
Troubles endocriniens : diabète, soif accrue, mictions fréquentes, perte de poids inexplicée, vision trouble, fatigue		✓	
Problèmes respiratoires : essoufflement, fatigue,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
étourdissements, douleur thoracique, enflure des chevilles ou des jambes			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver BESREMI au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

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

Pour en savoir plus sur BESREMI :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.forustherapeutics.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-542-7500.

Le présent feuillet a été rédigé par FORUS Therapeutics Inc.

Date d'approbation : 2026-07-02

BESREMI® est une marque déposée de PharmaEssentia Corp utilisée sous licence par FORUS Therapeutics Inc.

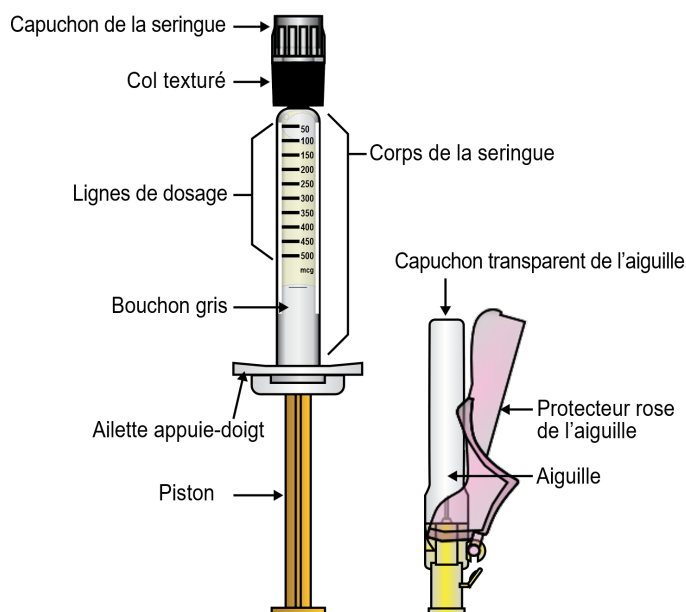
Mode d'emploi :

Informations importantes à connaître avant l'injection de BESREMI en seringue préremplie unidose

Veuillez lire ce mode d'emploi avant d'utiliser votre seringue préremplie unidose de BESREMI et à chaque fois que vous obtenez une nouvelle ordonnance. Il peut contenir de nouvelles informations. Cette notice ne remplace pas un entretien avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement. Demandez à votre professionnel de la santé comment bien préparer et administrer BESREMI en solution injectable.

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose prescrite que vous devez prendre et la quantité adéquate de BESREMI à mesurer dans la seringue préremplie pour obtenir cette dose. À chaque injection, assurez-vous que vous connaissez la dose prescrite de BESREMI à injecter. Votre dose peut changer au cours du temps.
- BESREMI est uniquement destiné à une injection sous-cutanée (c'est-à-dire sous la peau). Ne pas injecter dans une veine.
- BESREMI doit être injecté immédiatement après la préparation de la dose.
- BESREMI est à usage unique. Ne pas réutiliser l'aiguille ou la seringue préremplie.
- Ne pas utiliser une seringue préremplie ou une aiguille endommagée ou cassée. Contactez votre professionnel de la santé pour obtenir une seringue préremplie de remplacement ou des aiguilles supplémentaires.
- Injectez BESREMI dans le haut de la cuisse ou le bas du ventre, juste sous la peau. Ne pas injecter BESREMI dans une autre zone du corps.
- Jetez (éliminez) la seringue préremplie de BESREMI avec l'aiguille immédiatement après utilisation.

Guide des composants de la seringue préremplie et de l'aiguille



Entreposage de BESREMI

- **Conservez la boîte de BESREMI au réfrigérateur** entre 2 °C et 8 °C.
- Lors de l'entreposage, conservez les seringues préremplies de BESREMI dans leur boîte d'origine.
- **Ne pas** congeler les seringues préremplies.
- **Ne pas** utiliser une seringue préremplie qui a été congelée ou exposée à la lumière directe du soleil.
- Gardez les seringues préremplies de BESREMI, les aiguilles et tous les médicaments hors de la portée des enfants.



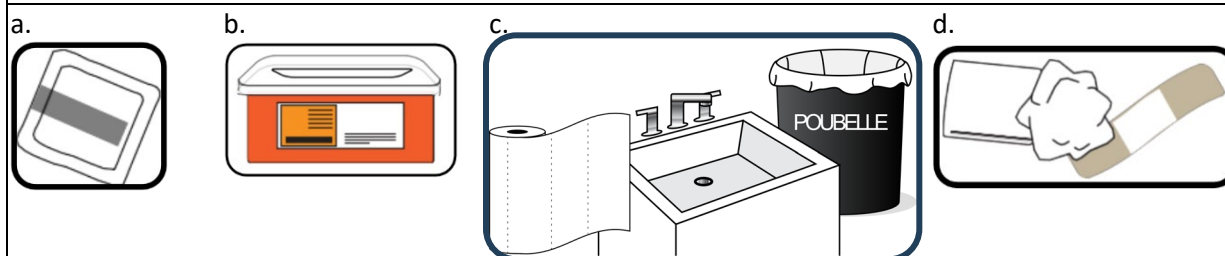
Rassembler et vérifier le matériel

1. Préparer la seringue préremplie de BESREMI	
1.1. Sortez la boîte de BESREMI du réfrigérateur.	
1.2 Vérifiez la date de péremption ("EXP") sur le dessus de la boîte pour vous assurer qu'elle n'est pas dépassée. Ne pas utiliser la seringue préremplie au-delà de la date de péremption.	
1.3 Laissez BESREMI reposer sur une surface de travail propre pendant 15 à 30 minutes pour qu'il parvienne à la température ambiante. Ne pas réchauffer la seringue préremplie d'une autre manière.	

2. Rassembler le matériel en vue de l'injection

2.1. Après avoir laissé la boîte revenir à température ambiante pendant 15 à 30 minutes, rassemblez le matériel supplémentaire suivant.

- a. Un tampon d'alcool.
- b. Un contenant pour objets tranchants.
- c. Une serviette en papier, un évier ou une poubelle pour minimiser les projections lors de l'ajustement de la dose.
- d. Matériel facultatif : un morceau de gaze ou un tampon d'ouate et un petit bandage adhésif.

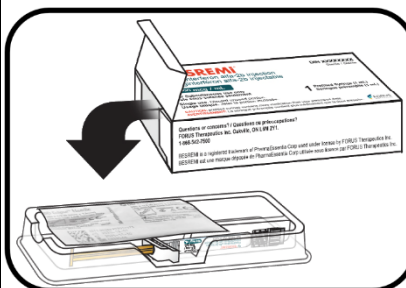


3. Se laver les mains et retirer la seringue de son plateau

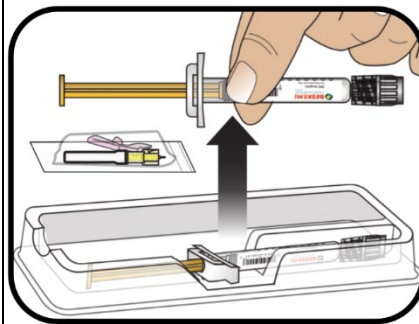
3.1. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon, puis laissez-les sécher à l'air libre.



3.2. Ouvrez la boîte et sortez le plateau en plastique transparent qui contient la seringue préremplie de BESREMI et l'aiguille emballée.



3.3. Retirez l'aiguille emballée et la seringue préremplie de BESREMI du plateau en plastique. Tenez la seringue préremplie par le milieu du corps au moment de la sortir.



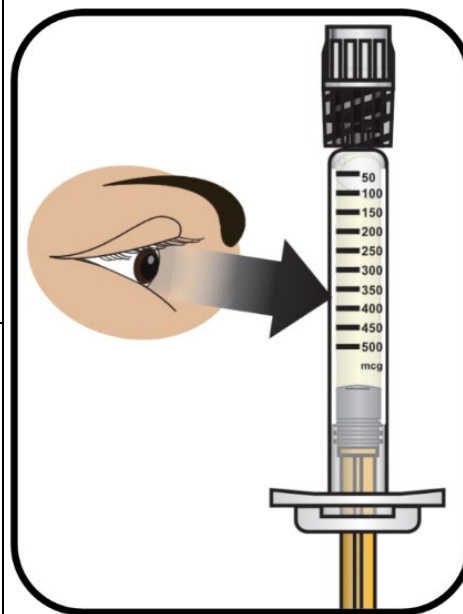
4. Vérifier la quantité de médicament liquide dans la seringue préremplie de BESREMI

4.1. Vérifiez la quantité de médicament liquide dans la seringue préremplie de BESREMI. Le liquide doit être limpide, incolore ou légèrement jaunâtre et exempt de particules.

Ne pas utiliser la seringue préremplie si le liquide est trouble, décoloré ou contient des particules. Contactez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

4.2. Vérifiez que la seringue n'est pas endommagée ni cassée.

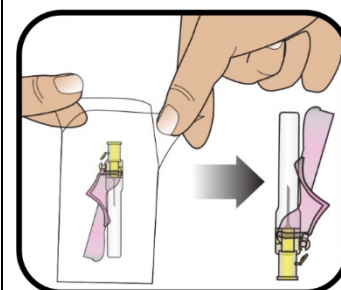
Ne pas utiliser la seringue préremplie si elle présente des signes de détérioration ou si elle semble cassée. Contactez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

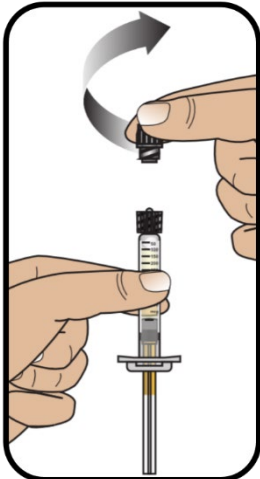
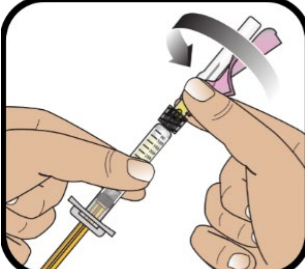


Préparer la seringue en vue de l'injection

5. Fixer l'aiguille à la seringue préremplie de BESREMI

5.1. Ouvrez soigneusement l'emballage de l'aiguille, retirez l'aiguille et mettez-la de côté.
Jetez l'emballage dans la poubelle à ordures ménagères.



5.2. Tenez la seringue préremplie comme indiqué. Retirez le capuchon de la seringue préremplie en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Jetez le capuchon de la seringue dans la poubelle à ordures ménagères. Ne pas laisser l'embout de la seringue préremplie toucher quoi que ce soit.	
5.3. Fixez l'aiguille 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.	
L'aiguille devrait maintenant être fixée à la seringue préremplie.	

6. Nettoyer le point d'injection choisi

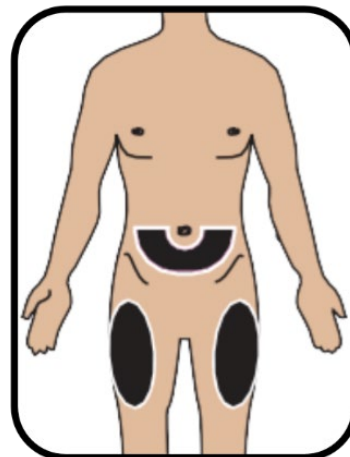
6.1. Choisissez l'un des points d'injection suivants :

- bas-ventre (abdomen), à plus de 5 cm de distance du nombril,
- ou haut de l'une des cuisses.

Ne pas injecter dans une zone où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices.

Ne pas injecter dans une veine. BESREMI est uniquement destiné à une injection sous-cutanée (c'est-à-dire sous la peau).

Alternier (changer) le point d'injection lors de chaque administration.



6.2. Nettoyez le point d'injection choisi avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher à l'air libre.

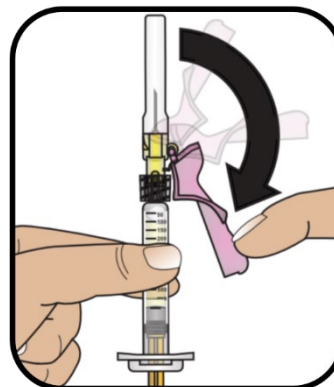
Ne pas souffler sur le point d'injection ni le toucher après qu'il a été nettoyé.



7. Enlever le capuchon de l'aiguille et déplacer les bulles d'air vers le haut

7.1. Tirez la protection rose de l'aiguille vers l'arrière.

Remarque : la protection rose de l'aiguille sera utilisée après l'injection pour couvrir l'aiguille et prévenir les éventuelles blessures.

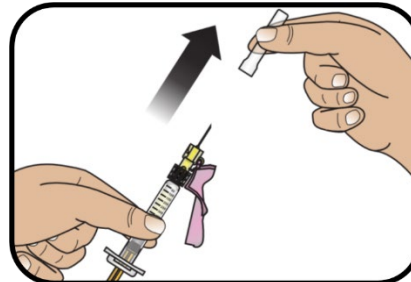


7.2. Tenez la seringue par le corps.

Retirez le capuchon transparent de l'aiguille en le tirant vers le haut.

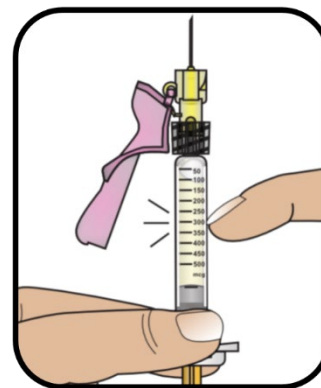
Jetez le capuchon de l'aiguille dans la poubelle à ordures ménagères.

Ne pas recapuchonner l'aiguille.



7.3. Tenez la seringue préremplie avec l'aiguille dirigée vers le haut.

Tapotez sur le corps de la seringue préremplie pour faire remonter les bulles d'air.

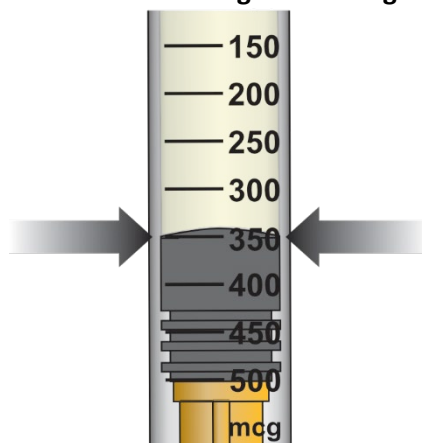


**À
LIRE**

Comment ajuster le niveau de médicament pour obtenir la dose prescrite

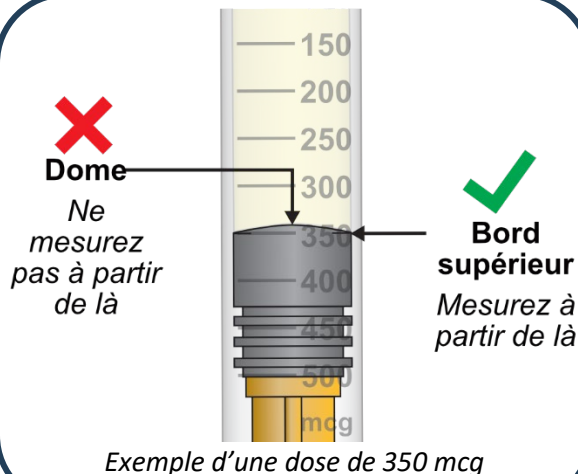
Lors du réglage de la dose à l'étape 8, vous devez aligner le bord extérieur supérieur du bouchon gris avec la ligne de dosage et le numéro figurant sur la seringue et correspondant exactement à la dose qui vous a été prescrite.

Alignez le bord supérieur extérieur du bouchon avec la ligne de dosage.



Exemple d'une dose de 350 mcg

N'alignez pas le dôme (au sommet du bouchon) avec la ligne de dosage.

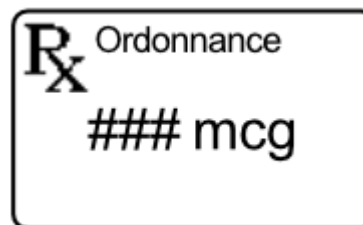


Exemple d'une dose de 350 mcg

8. Régler la dose

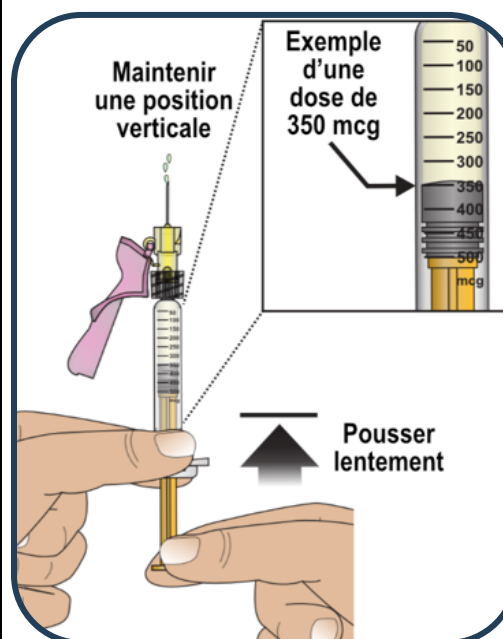
8.1. Vérifiez votre ordonnance pour connaître la dose prescrite.

En fonction de la dose qui vous a été prescrite, vous devrez peut-être ajuster la dose contenue dans la seringue en éliminant (en jetant) une partie du médicament de la seringue préremplie avant l'injection.



8.2. Pour régler votre dose, suivez les 4 étapes ci-dessous :

1. **Tenez** la seringue préremplie à hauteur des yeux, l'aiguille pointant tout droit vers le haut, au-dessus d'une serviette en papier, d'un évier ou d'une poubelle.
2. **Assurez-vous** de voir les lignes de dosage et les marques numériques sur la seringue préremplie.
3. **Pincez** l'extrémité du piston comme indiqué.
4. **Poussez lentement** le piston 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 **votre dose prescrite**. **Maintenez la seringue en position vertical pendant que vous réglez la dose.**



Important : en cas de retrait accidentel d'une trop grande quantité de médicament liquide, **ne pas** réaliser l'injection. Contactez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

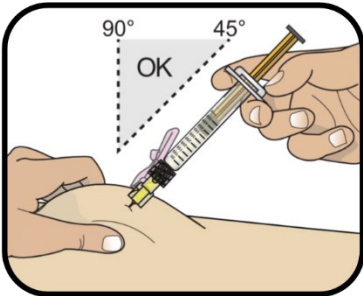
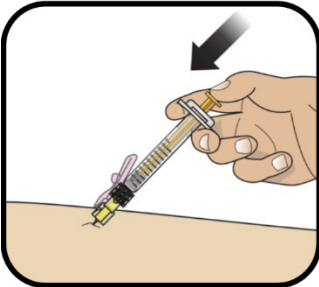
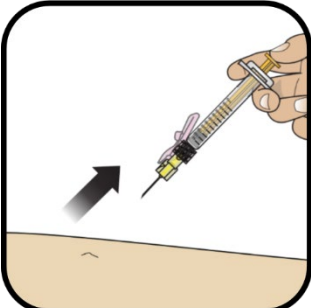
Attention : l'exemple présenté dans cette figure peut ne pas correspondre à la dose qui vous a été prescrite. Ajustez toujours le niveau de médicament dans la seringue pour qu'il corresponde à la dose prescrite.

Injection de BESREMI

9. Effectuer l'injection

9.1. Pincez la peau au point d'injection choisi.



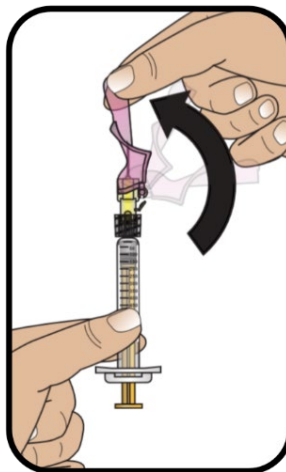
9.2. Tout en pinçant la peau, insérez-y l'aiguille à un angle de 45 à 90 degrés (figure AB). Relâchez alors la peau.	
9.3. Injectez le médicament en appuyant lentement sur le piston jusqu'à sa butée.	
9.4. Une fois le médicament liquide injecté, retirez l'aiguille de la peau.	

Éliminer de la seringue usagée

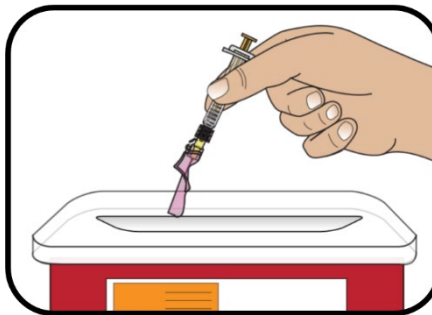
10. Couvrir l'aiguille, jeter (éliminer) la seringue et traiter le point d'injection.

- 10.1. Poussez délicatement la protection rose sur l'aiguille, jusqu'à ce qu'elle s'enclenche et recouvre l'aiguille. Cela permet de prévenir les blessures par piqûre d'aiguille.

Ne pas recapuchonner l'aiguille à l'aide de son capuchon; utiliser uniquement la protection rose pour recouvrir l'aiguille.



- 10.2. Jeter immédiatement la seringue préremplie usagée, avec l'aiguille encore attachée, dans un conteneur d'élimination des objets tranchants.



- 10.3. Si une petite quantité de sang ou de liquide est présente au point d'injection, appuyez un morceau de gaze ou un tampon d'ouate sur le point d'injection jusqu'à ce que le saignement s'arrête.

Ne pas frotter le point d'injection.

Au besoin, un petit pansement adhésif peut être appliqué.

