

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **INTRON A[®]**

interféron alfa-2b

Poudre lyophilisée fournie avec le diluant

Fioles de 10×10^6 UI d'interféron alfa-2b

Solution prête à l'emploi (sans albumine humaine)

Fioles de 10×10^6 UI d'interféron alfa-2b (10×10^6 UI/mL)

Fioles de 18×10^6 UI d'interféron alfa-2b (6×10^6 UI/mL)

Fioles de 25×10^6 UI d'interféron alfa-2b (10×10^6 UI/mL)

Modulateur des réactions biologiques

Merck Canada Inc.

16750, route Transcanadienne

Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

Date de révision :

le 5 juillet 2019

Numéro de la demande : 227164

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| DESCRIPTION..... | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 19 |
| SURDOSAGE..... | 27 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 27 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 30 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 31 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 33 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 33 |
| TOXICOLOGIE | 34 |
| RÉFÉRENCES | 35 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 40 |

INTRON A[®]

interféron alfa-2b

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/Teneur | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sous-cutanée; intramusculaire; intra-lésionnelle et intraveineuse | Poudre lyophilisée fournie avec le diluant Fioles de 10 x 10 ⁶ UI d'interféron alfa-2b | Voir la section <i>Formes posologiques, composition et conditionnement</i> pour connaître la liste complète des ingrédients. |
| Sous-cutanée; intramusculaire et intraveineuse | Solution prête à l'emploi (sans albumine humaine) Fioles de 10 x 10 ⁶ UI d'interféron alfa-2b (10 x 10 ⁶ UI/mL) Fioles de 18 x 10 ⁶ UI d'interféron alfa-2b (6 x 10 ⁶ UI/mL) Fioles de 25 x 10 ⁶ UI d'interféron alfa-2b (10 x 10 ⁶ UI/mL) | Voir la section <i>Formes posologiques, composition et conditionnement</i> pour connaître la liste complète des ingrédients. |

DESCRIPTION

INTRON A[®] (interféron alfa-2b) est une protéine hydrosoluble produite par les techniques de recombinaison de l'ADN. Elle est obtenue à partir d'un clone d'*Escherichia coli* qui contient un plasmide hybridé par génie génétique avec un gène d'interféron alfa-2b de leucocytes humains.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- **Hépatite C chronique**
INTRON A[®] est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients de 18 ans ou plus souffrant d'une maladie hépatique compensée, ayant été exposés à du sang ou à des produits sanguins, ou qui se sont révélés séropositifs à l'égard de l'anticorps anti-VHC. Des études effectuées chez ces patients ont démontré qu'INTRON A[®] peut entraîner une normalisation du taux sérique d'alanine-transaminase (ALAT), la disparition de l'ARN du VHC du sérum et une amélioration des résultats d'examen histologiques du foie.

- **Hépatite B chronique active**

INTRON A[®] est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique active chez les patients âgés de 18 ans ou plus souffrant de maladie hépatique compensée et qui montrent des signes de réplication virale. Les patients doivent être séropositifs à l'égard de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) depuis au moins 6 mois et montrer des signes de réplication du VHB, séropositivité à l'égard de l'AgHBe et taux sériques d'ALAT élevés à l'appui.

Des études effectuées chez ces patients ont démontré que le traitement avec INTRON A[®] peut permettre une rémission de la maladie du point de vue virologique (élimination de l'AgHBe sérique et de l'ADN du VHB) et une normalisation des taux sériques d'aminotransférases. Le traitement avec INTRON A[®] a permis d'éliminer l'AgHBs du sérum de certains patients qui ont bien répondu au traitement.

INTRON A[®] n'est pas indiqué pour le traitement des porteurs chroniques de l'AgHBs qui ne présentent toutefois pas de signes évidents de réplication virale (patients séronégatifs à l'égard de l'AgHBe).

- **Leucémie myéloïde chronique**

INTRON A[®] est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC). Des études ont démontré que les patients en phase chronique sont plus susceptibles de répondre au traitement.

Thrombocytose associée à la LMC : La LMC s'accompagne souvent de thrombocytose. L'expérience clinique acquise jusqu'à maintenant a permis de déceler la présence d'une thrombocytose chez environ le quart (26 %) des patients atteints de LMC, leur taux de plaquettes se chiffrant au départ à plus de $500 \times 10^9/L$. Le retour à la normale du nombre de plaquettes est survenu au bout de 2 mois de traitement chez tous les patients. Les résultats des numérations plaquettaires effectuées tous les mois ne sont jamais descendus sous les $80 \times 10^9/L$.

- **Myélome multiple**

On peut envisager l'administration d'INTRON A[®] comme traitement d'entretien chez les patients atteints de myélome multiple qui sont en rémission objectivée à la suite d'un traitement d'induction (c.-à-d., melphalan et prednisone). Dans le cas des patients relativement âgés, on doit peser les avantages possibles de la rémission prolongée que le traitement à l'interféron pourrait permettre d'obtenir et les inconvénients de ce type de traitement, en l'occurrence ses effets toxiques. On doit alors adapter la démarche thérapeutique à chacun des patients.

- **Lymphomes non hodgkiniens**

INTRON A[®] est indiqué chez les patients atteints de lymphomes non hodgkiniens folliculaires de masse tumorale élevée (stades III ou IV), comme traitement adjuvant à la polychimiothérapie appropriée telle que l'association de médicaments désignée sous le sigle CHOP.

- **Mélanome malin**
INTRON A[®] est indiqué comme traitement adjuvant à l'exérèse chirurgicale du mélanome malin chez les patients âgés de 18 ans ou plus qui ne présentent plus de signes de la maladie, mais chez lesquels le risque de dissémination est très élevé. Le traitement avec INTRON A[®] doit être administré dans les 56 jours suivant l'exérèse chirurgicale.
- **Sarcome de Kaposi lié au sida**
INTRON A[®] est indiqué pour certains sujets de plus de 18 ans atteints du sarcome de Kaposi lié au sida. Selon les résultats d'études, les probabilités de réponse à INTRON A[®] sont meilleures chez les sujets sans symptômes généraux, avec peu d'adénopathies et dont le système immunitaire est relativement intact.
- **Leucémie à tricholeucocytes**
INTRON A[®] est indiqué pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, soit après la splénectomie, soit en remplacement de celle-ci.
- **Épithélioma basocellulaire**
On doit considérer le traitement avec INTRON A[®], administré par voie intralésionnelle, comme solution de rechange chez les sujets atteints d'épithélioma basocellulaire primitif superficiel et nodulo-ulcéreux, lorsque la chirurgie et la radiothérapie sont jugées inappropriées. Il faut d'abord différencier la lésion basocellulaire, car il n'existe aucune donnée se rapportant à l'emploi d'INTRON A[®] dans les états suivants :
1) épithélioma basocellulaire récidivant; 2) nævomatose basocellulaire; 3) épithélioma basocellulaire atteignant les couches tissulaires profondes; 4) épithélioma basocellulaire sclérodermiforme ou morphéiforme.
- **Condylome acuminé**
INTRON A[®] est indiqué, chez certains patients, pour le traitement intralésionnel du condylome acuminé touchant les surfaces extérieures des organes génitaux et la région périnéale.

En ce qui a trait au processus de sélection des patients pour le traitement avec INTRON A[®], le médecin doit considérer la nature des lésions, les traitements antérieurs subis par le patient, ainsi que la capacité du patient à respecter le schéma posologique. INTRON A[®] vient s'ajouter aux autres méthodes utilisées pour traiter les condylomes (par exemple, la podophylline, la chirurgie, la cryothérapie, la chimiothérapie et le laser) et se révèle particulièrement utile chez les patients qui y sont réfractaires ou pour lesquels le traitement avec INTRON A[®] se révèle plus accessible que les autres traitements.

CONTRE-INDICATIONS

- Tout antécédent d'hypersensibilité aux interférons en général, à INTRON A[®], à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'une des composantes du contenant constitue une contre-indication à son emploi. Pour obtenir une liste complète, voir la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la présente monographie.

- Les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ne doivent pas être traités à l'aide de la solution injectable INTRON A[®] associée à de la ribavirine.
- Patients présentant une hépatite auto-immune.
- Patients présentant une hépatopathie décompensée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les interférons alpha, y compris INTRON A[®], déclenchent ou aggravent des troubles neuropsychiatriques, autoimmuns, ischémiques ou infectieux pouvant menacer le pronostic vital ou être mortels. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance très étroite assortie d'évaluations cliniques et biochimiques périodiques. Dans les cas où les signes ou les symptômes graves de ces affections persistent ou si de tels signes ou symptômes s'aggravent, il importe de cesser le traitement. Dans de nombreux cas, mais pas dans tous les cas, l'arrêt du traitement entraîne leur disparition.

Généralités

Lorsque des produits INTRON A[®] sont administrés en concomitance avec la ribavirine chez des patients atteints d'hépatite C chronique, veuillez vous référer aux renseignements thérapeutiques sur la ribavirine. Lorsque INTRON A[®] est administré en concomitance avec la ribavirine, les sujets présentant une altération de la fonction rénale et/ou âgés de plus de 50 ans doivent être surveillés plus attentivement pour déceler l'apparition potentielle d'anémie.

En raison des différences qui existent entre les diverses marques d'interféron au niveau de la posologie, des voies d'administration et des effets indésirables qu'elles entraînent, il faut éviter d'utiliser différentes marques d'interféron dans le cadre d'un même schéma thérapeutique.

En raison de la fièvre et des symptômes pseudogrippaux qui accompagnent le traitement avec INTRON A[®], on doit administrer ce dernier avec prudence dans les états pathologiques débilissants, comme dans les cas d'antécédents de maladie cardiovasculaire (telle que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque congestive non maîtrisée), de maladie pulmonaire (telle qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive) ou de diabète sucré prédisposant à l'acidocétose.

Cardiovasculaire

Fonction cardiovasculaire : Des cas de douleurs thoraciques, d'hypertension, d'arythmie cardiaque, d'ischémie cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des patients présentant ou non des antécédents de troubles ou d'anomalies cardiaques en association avec l'emploi d'interférons alpha, y compris INTRON A[®]. INTRON A[®] ne devrait pas être administré aux patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave, y compris une cardiopathie instable ou non maîtrisée, remontant à moins de 6 mois. Les personnes à traiter avec INTRON A[®] qui ont des antécédents de

cardiopathie (p. ex., insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde ou qui souffrent ou ont souffert de troubles du rythme cardiaque) ou qui sont atteintes d'un sarcome de Kaposi lié au sida doivent faire l'objet d'une étroite surveillance (voir la section *Analyses de laboratoire*). Les sujets ayant des anomalies cardiaques préexistantes ou souffrant de cancer à un stade avancé doivent subir des électrocardiographies avant et pendant le traitement. Les rares cas d'arythmie cardiaque (principalement supraventriculaire) ont semblé liés à des affections préexistantes et à des traitements antérieurs à l'aide d'agents cardiotoxiques. Ces effets indésirables cèdent généralement au traitement classique, mais ils peuvent toutefois nécessiter une modification posologique ou l'arrêt du traitement avec INTRON A[®].

Une myocardiopathie passagère réversible a été signalée dans environ 2 % des cas de sarcome de Kaposi lié au sida traités avec INTRON A[®]. Des cas de myocardiopathie ont également été observés chez des patients atteints du sida (syndrome d'immunodéficience acquise) qui n'étaient pas traités avec INTRON A[®]. Il est recommandé de prendre une radiographie thoracique au départ et de la renouveler si l'état clinique le nécessite.

Hydratation : Il y a lieu de maintenir une bonne hydratation des malades au cours du traitement avec INTRON A[®], une hypotension liée à une déplétion hydrique ayant été observée dans quelques cas au cours du traitement et jusqu'à deux jours après la fin du traitement. Il pourrait se révéler nécessaire de compenser les pertes liquidiennes.

Troubles cérébrovasculaires

Des événements cérébrovasculaires ischémiques et hémorragiques ont été signalés chez des patients recevant un traitement à base d'interféron alfa, incluant INTRON A[®]. Les événements sont survenus chez des patients présentant peu ou pas de facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, incluant les patients âgés de moins de 45 ans. Comme ces événements sont signalés de façon spontanée, on ne peut en estimer la fréquence, et il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre le traitement à base d'interféron alfa et ces événements.

Troubles dentaires et périodontiques

Des troubles dentaires et périodontiques ont été signalés chez des patients recevant de la ribavirine et un interféron en concomitance. De plus, la sécheresse de la bouche pourrait avoir des répercussions sur l'état des dents et des muqueuses buccales durant un traitement à long terme à la ribavirine en concomitance avec INTRON A[®]. Les patients doivent se brosser les dents avec soin deux fois par jour et passer un examen dentaire régulièrement. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Si c'est le cas, il faut leur conseiller de bien se rincer la bouche par après.

Système endocrinien et métabolisme

Hypertriglycémie : Des cas d'hypertriglycémie ou d'aggravation, parfois sérieuse, d'une hypertriglycémie ont été observés durant le traitement avec INTRON A[®]. Une surveillance de la lipidémie est donc recommandée.

Altérations de la fonction thyroïdienne : On a signalé, quoique peu souvent, des cas d'anomalies de la fonction thyroïdienne se traduisant par une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie chez des patients traités à l'aide d'un interféron alpha, y compris INTRON A[®]. Le dysfonctionnement thyroïdien apparu durant le traitement peut disparaître ou non à l'arrêt de celui-ci. Il convient de

mesurer le taux de thyrotrophine (TSH) de tout patient qui présente des symptômes évocateurs d'un trouble thyroïdien alors qu'il suit un traitement avec INTRON A[®]. En présence d'un trouble thyroïdien, on peut instaurer ou poursuivre le traitement avec INTRON A[®] dans la mesure où l'on peut maintenir le taux de TSH dans les limites de la normale à l'aide de médicaments.

Diabète sucré et hyperglycémie : Comme pour les autres interférons alpha, on a observé des cas de diabète sucré et d'hyperglycémie chez les patients traités avec INTRON A[®]. La glycémie des patients symptomatiques doit être mesurée et faire l'objet du suivi qui s'impose. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses de la médication antidiabétique chez les patients atteints de diabète sucré (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction gastro-intestinale

Colite : Comme avec les autres interférons, des cas de colite, parfois graves, ont été observés dans les 12 semaines suivant le début du traitement avec INTRON A[®]. Il importe de mettre immédiatement fin au traitement avec INTRON A[®] si des symptômes de colite se déclarent (les manifestations typiques comprennent les douleurs abdominales, la diarrhée sanglante et la fièvre). La colite se résorbe habituellement entre 1 et 3 semaines après l'interruption du traitement avec un interféron alpha.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique – Hépatite C chronique et hépatite B chronique active : Le traitement avec INTRON A[®] n'est pas recommandé chez les sujets souffrant de maladie hépatique décompensée (dénotée par une prolongation des marqueurs de la coagulation, ou de tout autre marqueur de la fonction hépatique), chez les patients atteints d'une hépatite auto-immune ou qui ont des antécédents de maladie auto-immune et chez les patients immunodéprimés après avoir reçu une greffe. On a rapporté des cas d'aggravation de l'atteinte hépatique, y compris des cas d'ictère, d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance hépatique et de décès après le traitement avec INTRON A[®] chez des patients souffrant de maladie hépatique décompensée. INTRON A[®] augmente le risque de décompensation hépatique et de décès chez les patients atteints de cirrhose.

Chez les patients atteints d'hépatite B chronique qui répondent aux critères de traitement, mais qui montrent des signes de diminution de la fonction de synthèse hépatique, tel qu'il est démontré par la baisse des taux d'albumine ou par l'allongement du temps de prothrombine, les risques de décompensation clinique pourraient être plus élevés si une augmentation transitoire des taux d'aminotransférases survenait. INTRON A[®] ne doit donc être administré à ces patients que si les avantages thérapeutiques éventuels l'emportent sur les risques possibles.

Surveiller la fonction hépatique par la mesure des taux sériques de bilirubine, d'ALAT (alanine aminotransférase), d'ASAT (aspartate aminotransférase), de phosphatase alcaline et de LDH (lactate déshydrogénase) aux semaines 2, 8 et 12 suivant l'initiation du traitement avec INTRON A[®], puis tous les 6 mois durant le traitement avec INTRON A[®]. Interrompre définitivement l'administration d'INTRON A[®] en cas de manifestation de lésion hépatique grave (grade 3) ou de décompensation hépatique (score Child-Pugh > 6 [classes B et C]).

Fonction hépatique : On a observé de rares cas d'hépatotoxicité se soldant par le décès chez les patients traités avec INTRON A[®]. Tous les patients chez qui apparaissent des anomalies de la

fonction hépatique ou une hépatopathie au cours du traitement doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et, s'il y a lieu, le traitement doit être interrompu.

Pancréatite : Une pancréatite, menaçant parfois le pronostic vital, s'est produite chez des patients traités avec les interférons alpha, y compris INTRON A[®]. Le traitement avec INTRON A[®] doit être suspendu si des signes ou des symptômes de pancréatite se manifestent. Il doit être abandonné chez les patients dont la pancréatite est confirmée.

Système immunitaire

Sarcome de Kaposi lié au sida : INTRON A[®] ne doit pas être employé chez les personnes atteintes de la forme viscérale d'évolution rapide. Chez les sujets prenant de la zidovudine (AZT) comme traitement concomitant, la fréquence de neutropénie est plus élevée qu'elle ne l'est normalement chez ceux prenant de l'AZT seule. La formule leucocytaire doit faire l'objet d'une étroite surveillance chez les sujets myélo-déprimés et chez tous ceux qui reçoivent des médicaments myélo-dépressifs. On ne connaît pas les effets d'INTRON A[®] lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments pour traiter une maladie liée au sida.

Maladies auto-immunes : La formation de divers auto-anticorps a été signalée dans le cadre de traitements à l'aide d'interférons alpha, y compris INTRON A[®]. Pendant un traitement au moyen d'un interféron, comme INTRON A[®], les patients prédisposés aux troubles auto-immuns peuvent manifester plus fréquemment que les autres les signes cliniques d'une maladie auto-immune.

Transplantation : L'efficacité et l'innocuité du traitement avec INTRON A[®] n'ont pas été établies chez les patients ayant subi une transplantation du foie ou d'un autre organe. Des données préliminaires révèlent que les traitements au moyen d'un interféron alpha, y compris avec INTRON A[®], peuvent être associés à une augmentation du taux de rejet du greffon chez les greffés du rein. Des cas de rejet du greffon ont également été signalés chez des patients greffés du foie, mais on n'a pu établir de lien de cause à effet entre ce phénomène et le traitement avec un interféron alpha ou avec INTRON A[®].

Fièvre : Bien que le traitement à l'interféron puisse provoquer de la fièvre, on doit écarter toute autre cause possible de fièvre persistante. On doit aussi administrer le traitement avec prudence aux personnes atteintes de troubles de la coagulation (tels que thrombophlébite ou embolie pulmonaire) ou de myélo-dépression grave.

Fonction neurologique

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : Il importe de dire aux patients chez qui le traitement avec INTRON A[®] entraîne de la fatigue, de la somnolence ou de la confusion d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Fonction ophtalmologique

Altérations oculaires : **Comme c'est le cas avec les autres interférons alpha, des troubles oculaires, notamment des rétinopathies (y compris l'œdème maculaire), des hémorragies rétinienne, des exsudats rétinien blancs, l'obstruction de l'artère ou de la veine de la rétine, un décollement séreux rétinien, l'altération de l'acuité visuelle ou du champ visuel, la névrite optique et l'œdème papillaire, ont été observés, bien que rarement, à la suite d'un traitement**

avec INTRON A[®] (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*). Tout patient devrait subir un examen des yeux au début du traitement. Il faut procéder sans tarder à un examen approfondi des yeux de tout patient qui se plaint de symptômes oculaires, y compris d'une altération de son acuité visuelle ou de son champ visuel, pendant le traitement avec INTRON A[®]. Comme ces troubles peuvent découler d'autres problèmes de santé, un examen périodique des yeux pendant le traitement avec INTRON A[®] est recommandé chez tout patient atteint d'une affection pouvant être associée à une rétinopathie, comme le diabète ou l'hypertension artérielle. On doit envisager de mettre fin au traitement avec INTRON A[®] dans les cas d'apparition ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.

Troubles psychiatriques

Maladies mentales et effets sur le système nerveux central (SNC) :

Patients présentant des troubles psychiatriques graves ou des antécédents de troubles psychiatriques graves : Les patients ayant souffert de troubles psychiatriques ou ayant des antécédents de maladie psychiatrique grave ne doivent pas être traités avec INTRON A[®]. Si le traitement avec INTRON A[®] est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant un trouble psychiatrique grave ou des antécédents de trouble psychiatrique grave, il ne doit être entrepris qu'après avoir établi un diagnostic approprié du trouble psychiatrique du patient et avoir assuré la prise en charge de ce trouble. On doit surveiller les patients de près et mettre fin au traitement chez ceux qui manifestent des signes de dépression grave, de comportement suicidaire et de psychose accompagnée ou non d'hallucinations et d'agressivité.

On doit mettre fin au traitement avec INTRON A[®] dès que l'on note des effets neuropsychiatriques graves, notamment de la dépression. INTRON A[®] a eu, chez certains patients, des effets défavorables sur le système nerveux central qui se sont manifestés sous forme de dépression, de confusion et d'autres perturbations de l'état mental; des idées suicidaires, des tentatives de suicide et un comportement agressif, parfois envers les autres, ont été signalés dans de rares cas. Ces effets indésirables se sont produits chez des patients recevant les doses recommandées, de même que chez des patients traités à des doses d'INTRON A[®] plus élevées. Une obnubilation importante et le coma, y compris des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez quelques patients, habituellement des personnes âgées, traités à doses élevées. Bien que ces réactions soient généralement réversibles à l'arrêt du traitement, leur disparition a demandé jusqu'à 3 semaines chez quelques sujets. Des crises convulsives se sont produites en de très rares occasions avec de fortes doses d'INTRON A[®]. En présence de problèmes psychiatriques ou touchant le SNC, y compris la dépression clinique, il est recommandé que le médecin traitant assure une surveillance attentive du patient durant le traitement et la période de suivi de six mois en raison de la gravité des conséquences possibles de ces manifestations défavorables. On doit envisager de mettre un terme au traitement si le traitement psychiatrique ou la réduction de la dose, ou ces deux formes d'intervention, ne permettent pas de maîtriser les symptômes psychiatriques. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent ou si des idées suicidaires ou d'homicide ou un comportement agressif envers les autres apparaît, il est recommandé d'arrêter le traitement avec INTRON A[®] et de faire le suivi du patient avec une intervention psychiatrique, le cas échéant.

Patients avec consommation/abus de psychotropes : Les patients infectés par le VHC ayant un trouble de toxicomanie (alcool, cannabis ou autres) concomitant présentent un risque plus élevé de développer des troubles psychiatriques ou d'exacerber un trouble psychiatrique préexistant lorsqu'ils sont traités avec l'interféron alpha. Si le traitement avec l'interféron alpha est considéré

comme nécessaire chez ces patients, les comorbidités psychiatriques et le risque de consommation de psychotropes doivent faire l'objet d'une évaluation attentive et d'une prise en charge adéquate avant le début du traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire faisant intervenir, entre autres, un prestataire de soins de santé mentale ou un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant le traitement et même suite à la fin du traitement. Une intervention précoce est recommandée en cas d'apparition ou de réapparition de troubles psychiatriques ou de toxicomanie.

Troubles rénaux

Fonction rénale : Les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement avec INTRON A[®]. Des augmentations du taux sérique de créatinine ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités avec des interférons, y compris INTRON A[®]. Les patients présentant une altération de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant la recherche de signes et de symptômes d'effets toxiques du traitement, entre autres d'augmentations du taux de créatinine sérique. Il faudrait, dans ces cas, apporter un soin minutieux aux ajustements posologiques nécessaires.

Troubles respiratoires

Altérations pulmonaires : Comme avec les autres interférons alpha, on a observé, en de rares occasions, des cas d'infiltrats pulmonaires, de pneumopathie inflammatoire, d'hypertension pulmonaire ou de pneumonie, entraînant parfois le décès, chez des patients traités avec INTRON A[®]. La cause de ces complications n'a pas encore été établie. On doit effectuer une radiographie thoracique chez tout patient qui souffre de fièvre, de toux, de dyspnée ou d'autres symptômes d'ordre respiratoire. Si les résultats de cet examen révèlent la présence d'infiltrats pulmonaires ou mettent en évidence une altération de la fonction pulmonaire, on doit placer le patient sous étroite surveillance et, si nécessaire, interrompre le traitement à l'interféron alpha. Bien que ces problèmes aient le plus souvent été observés chez les patients atteints d'hépatite C chronique traitée à l'interféron alpha, on les a également observés chez des patients souffrant de maladies cancéreuses traitées à l'interféron alpha. Il appert que l'interruption rapide du traitement assortie de l'instauration d'un traitement de soutien (entre autres au moyen de corticostéroïdes) permet de faire disparaître ces complications pulmonaires. De plus, ces dernières ont été signalées plus fréquemment dans les cas où du *shosaikoto* (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), un remède chinois à base d'herbes, et l'interféron alpha étaient administrés de façon concomitante.

Sensibilité/Résistance

Hypersensibilité aiguë : Des réactions d'hypersensibilité aiguë (telles que urticaire, angioedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) imputables à INTRON A[®] n'ont été observées qu'en de rares occasions. Si de telles réactions survenaient, on devrait cesser l'administration du médicament et entreprendre immédiatement le traitement médical approprié. Il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement dans les cas d'éruptions cutanées transitoires.

La solution injectable INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) et la solution injectable INTRON A[®] (sans albumine humaine) en stylo multidose contiennent du méta-crésol

comme agent de conservation; certains patients peuvent manifester des réactions allergiques attribuables à cet ingrédient.

Fonction sexuelle/Reproduction

Il a été mis en évidence qu'INTRON A[®] exerçait des effets abortifs chez *Macaca mulatta* (singes rhésus) à des doses 90 et 180 fois supérieures à la dose intramusculaire ou sous-cutanée de 2×10^6 UI/m². Bien que des avortements aient été observés dans tous les groupes posologiques ($7,5 \times 10^6$, 15×10^6 et 30×10^6 UI/kg), leur nombre n'était statistiquement significatif par rapport aux témoins que dans les groupes traités à dose moyenne et à dose élevée (correspondant à 90 et à 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée de 2×10^6 UI/m²). Les autres formes d'interférons alpha et d'interférons bêta administrés à fortes doses sont réputées avoir, chez le singe rhésus, des effets anovulatoires et abortifs proportionnels à la dose. Il n'y a pas eu d'études suffisantes et rigoureusement contrôlées chez les femmes enceintes. INTRON A[®] ne doit donc être employé pendant la grossesse que si les avantages thérapeutiques éventuels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Effet sur la fertilité : Les interférons, y compris INTRON A[®], peuvent avoir un effet néfaste sur la fertilité. On a observé des anomalies du cycle menstruel dans des études sur l'emploi d'interféron chez des primates non humains. Des diminutions des concentrations sériques d'estradiol et de progestérone ont aussi été signalées chez des femmes traitées par l'interféron leucocytaire humain. Par conséquent, une femme fertile ne devrait prendre INTRON A[®] que si elle utilise un moyen de contraception efficace durant la période de traitement. Les effets d'INTRON A[®] sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. Un effet possible sur la fertilité masculine est donc également à considérer.

Peau

Maladie psoriasique et sarcoïdose : Comme on a associé des cas d'exacerbation de maladie psoriasique et de sarcoïdose au traitement avec les interférons alpha, y compris INTRON A[®], on ne recommande l'emploi d'INTRON A[®] chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles qu'il comporte.

Effets immunologiques : On a associé un certain nombre de réactions cutanées à médiation immunitaire à l'emploi d'interférons alpha : elles allaient de l'érythème polymorphe à des cas plus graves, mais très rares, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'y a pas eu d'études suffisantes et rigoureusement contrôlées chez les femmes enceintes. INTRON A[®] ne doit donc être employé pendant la grossesse que si les avantages thérapeutiques éventuels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Traitement d'association avec la ribavirine : La ribavirine peut causer des anomalies congénitales graves ou la mort fœtale quand elle est administrée durant la grossesse. Des mesures de précaution extrêmes doivent être prises afin d'éviter que les femmes qui suivent un traitement d'association avec INTRON A[®] et la ribavirine ou dont le partenaire suit un tel traitement ne deviennent enceintes.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si INTRON A[®] est excrété dans le lait maternel. Toutefois, lors d'études effectuées chez la souris, on a constaté que les interférons murins étaient excrétés dans le lait. De plus, étant donné le risque de réactions défavorables graves que pourrait provoquer INTRON A[®] chez les nourrissons, la décision d'employer le médicament ou d'en cesser l'administration doit être fondée sur l'évaluation des avantages par rapport aux risques.

Enfants : L'efficacité et l'innocuité du traitement avec INTRON A[®] n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans.

Surveillance et analyses de laboratoire

Analyses de laboratoire : En plus des analyses de laboratoire normalement nécessaires pour la surveillance du traitement, les analyses suivantes sont recommandées, avant le traitement et périodiquement pendant le traitement, chez tous les sujets traités avec INTRON A[®] :

- hémogramme normal, comprenant numération globulaire, formule leucocytaire et numération plaquettaire;
- analyses biochimiques, comprenant le dosage sanguin des électrolytes, du calcium, des enzymes hépatiques, le dosage sérique de la créatinine et l'exploration de la fonction thyroïdienne.

Les paramètres hématologiques des malades doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, comme partie normale du traitement, mais aussi parce qu'on a constaté un certain degré de myélocytose, y compris de très rares cas d'anémie aplasique et de pancytopenie, chez certains patients traités avec INTRON A[®].

On a signalé des cas de leucopénie légère ou modérée et d'élévations des taux d'enzyme hépatique (ASAT) à la suite de l'administration intralésionnelle d'INTRON A[®]; la surveillance de ces paramètres de laboratoire est donc à envisager.

Consulter la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* pour savoir quelles sont les analyses de laboratoire recommandées dans les cas d'hépatite C chronique et d'hépatite B chronique active.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les symptômes pseudogrippaux.

Effets indésirables liés au médicament

Administration par voie générale :

Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les suivants : fièvre, fatigue, céphalées et myalgie (symptômes pseudogrippaux). La fièvre et la fatigue étaient fonction de la dose et avaient disparu dans les 72 heures qui ont suivi la fin du traitement. Bien que la fièvre compte parmi les effets pseudogrippaux couramment associés aux traitements par les interférons, on doit écarter toute autre cause possible de fièvre persistante.

Les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment : frissons, anorexie et nausées. D'autres effets indésirables, moins répandus, ont été signalés : vomissements, diarrhée, arthralgie, asthénie, somnolence, étourdissements, sécheresse de la bouche, alopecie, symptômes pseudogrippaux (non précisés), douleur dorsale, douleur musculosquelettique, dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicide, malaises, douleur, transpiration profuse, dysgueusie, irritabilité, insomnie, confusion, difficulté de concentration et hypotension.

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés, quoique rarement : douleur abdominale, douleur au quadrant supérieur droit, éruptions cutanées (érythémateuses ou maculopapuleuses), nervosité, réactions au point d'injection, paresthésie, infection virale, herpès, sécheresse de la peau, érythème, prurit, conjonctivite, douleur oculaire, vue brouillée ou anormale, troubles des glandes lacrymales, anxiété, labilité émotionnelle, psychose avec hallucinations, comportement agressif, parfois envers les autres, agitation, épistaxis, migraine, congestion nasale, sinusite, rhinite, toux, pharyngite, troubles des mécanismes de résistance (p. ex., diminution de la résistance aux infections; ces troubles ont rarement été gravissimes ou fatals), troubles respiratoires, infiltrats pulmonaires, pneumopathie inflammatoire et pneumonie, crises convulsives, troubles de la conscience, perte pondérale, œdème du visage, dyspnée, dyspepsie, douleur thoracique, tachycardie, hypertension, augmentation de l'appétit, diminution de la libido, troubles menstruels (p. ex., aménorrhée, ménorragie), hypoesthésie, dysgueusie, glossite, stomatite, selles molles, constipation, saignements gingivaux, crampes dans les jambes, ischémie des membres, neuropathie, neuropathie multiple, neuropathie périphérique, rhabdomyolyse (parfois grave), myosite, troubles auditifs, vertiges, hyperuricémie et insuffisance rénale. Les cas d'hypothyroïdisme et d'hyperthyroïdisme ont aussi été rares. On a également signalé de rares cas d'hépatotoxicité, certains s'étant soldés par le décès du patient (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

On a signalé de rares cas d'hémorragies rétinienne, de rétinopathies (y compris d'œdème maculaire), d'exsudats rétiens blancs, d'obstruction de l'artère ou de la veine de la rétine, de diminution de l'acuité visuelle ou du champ visuel, de névrite optique et d'œdème papillaire chez les patients ayant reçu de l'interféron alpha, y compris INTRON A[®] (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Depuis qu'INTRON A[®] est offert sur le marché, on a signalé de très rares cas de syndrome néphrotique, d'insuffisance rénale, d'apparition ou d'aggravation du diabète sucré, d'hyperglycémie, de colite, de pancréatite, d'hypertriglycémie, de troubles auditifs, d'ischémie cardiaque, d'infarctus du myocarde, de péricardite, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de nécrose au point d'injection.

Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, notamment l'arythmie, ont surtout semblé en corrélation avec une maladie cardiovasculaire préexistante et un traitement cardiotoxique antérieur. On a signalé de rares cas de cardiomyopathie pouvant être réversible à l'arrêt du traitement au moyen d'un interféron alpha chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents de maladie cardiaque. Des cas de pancréatite, d'ischémie cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été rapportés, quoique très rarement.

Lorsque INTRON A[®] est utilisé en concomitance avec de l'hydroxyurée, des vascularites cutanées peuvent survenir plus fréquemment.

Il est arrivé, quoique très rarement, qu'INTRON A[®] soit associé à une anémie aplasique ou à une érythroblastopénie chronique acquise lorsqu'il était administré seul ou avec la ribavirine.

On a rapporté de très rares cas de sarcoïdose ou d'exacerbation d'une sarcoïdose.

Les anomalies des résultats de laboratoire ayant une certaine signification clinique se produisent généralement à des doses supérieures à 10 x 10⁶ UI par jour. Elles comprennent une diminution du nombre de granulocytes et de globules blancs; une diminution du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes; une élévation des taux des phosphatases alcalines, de lactico-déshydrogénase (LDH), de créatinine sérique, d'azote uréique du sang et de thyrotrophine. Une réduction modérée et généralement réversible des trois éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes) a été signalée. Une augmentation des taux sériques de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT [SGPT, SGOT]) a été considérée comme anormale chez des patients exempts d'hépatite et chez certains patients souffrant d'hépatite B chronique. Dans le cas de ces derniers, cette anomalie s'est produite en même temps que la disparition de l'ADN polymérase virale.

Aucun effet toxique nouveau ou inhabituel n'a été associé à l'utilisation d'INTRON A[®] pour le traitement du mélanome malin. Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux, anomalies hématologiques, hépatotoxicité, neurotoxicité, vomissements, frissons, fatigue, fièvre et myalgie. Au cours de l'étude portant sur le traitement adjuvant à l'exérèse chirurgicale à laquelle ont participé 280 patients, au moins un effet indésirable a été signalé chez tous les patients traités avec INTRON A[®] (100 %), comparativement à 43 % des patients mis en observation. Des effets indésirables sévères sont survenus chez 78 % des patients ayant reçu INTRON A[®] par rapport à 6 % des patients mis en observation. On a dû modifier la dose au moins une fois chez 65 % des patients en raison des effets indésirables causés par le médicament. De plus, 24 % des patients ont cessé le traitement avec INTRON A[®] en raison de la survenue d'effets indésirables.

Les effets indésirables mentionnés ci-après ont été jugés possiblement ou probablement liés au traitement dans le cadre d'une étude au cours de laquelle 143 patients ont reçu INTRON A[®]. Parmi les effets indésirables signalés le plus souvent, on note : de la fatigue, de la fièvre, de la myalgie, de l'anorexie, des nausées, des céphalées et des frissons. Les effets indésirables suivants ont été rapportés moins souvent : dépression, diarrhée, alopecie, dysgueusie, étourdissements, éruptions cutanées, douleur (non précisée), dyspnée, paresthésie, symptômes pseudogrippaux, confusion, saignements, toux, transpiration profuse, arthralgie, malaises et insomnie.

Administration intralésionnelle

La majorité des effets indésirables signalés se sont révélés d'intensité légère ou modérée, passagers et rapidement réversibles. La fréquence des effets indésirables observés chez les patients souffrant de condylome acuminé semble directement proportionnelle au nombre de lésions traitées. Ces effets sont donc liés à la dose de médicament administrée.

Les effets indésirables les plus courants prenaient la forme de symptômes pseudogrippaux (frissons, fièvre, céphalées, myalgie et malaises). Les nausées, la fatigue, les étourdissements, l'arthralgie, les douleurs dorsales et les réactions au point d'injection (sensation de brûlure, démangeaisons, douleur et saignements) sont aussi des effets indésirables courants. Chez les patients traités pour un condylome acuminé, les réactions au point d'injection semblent imputables à la manipulation des lésions plutôt qu'au traitement avec INTRON A®.

On a également signalé les effets indésirables suivants, quoique rarement : diarrhée, somnolence, dépression, douleur, dyspepsie, transpiration profuse, symptômes pseudogrippaux non précisés, confusion, faiblesse, vomissements, bouffées vasomotrices, crampes dans les jambes, asthénie, dysgueusie, dermatite et prurit.

On a rapporté une diminution du nombre de globules blancs et de plaquettes, ainsi qu'une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques (ASAT/SGOT) chez certains patients auxquels on avait administré INTRON A® par voie intralésionnelle. La plupart de ces anomalies ont été passagères, ont rapidement disparu et leur gravité était légère ou modérée.

Les effets indésirables et les anomalies des résultats de laboratoire observés chez les patients souffrant de condylome acuminé et ayant subi plus d'un traitement avec INTRON A® ont été semblables à ceux qui sont répertoriés ci-dessus, sur les plans tant quantitatif que qualitatif.

Les effets indésirables suivants, quoique très rares, ont été signalés suite à l'administration d'INTRON A® :

Troubles hématologiques : anémie hémolytique, granulopénie, leucopénie, augmentation des taux de gammaglobulines et troubles de la coagulation.

Troubles intéressant tout l'organisme : déshydratation, hypercalcémie, cachexie, œdème périphérique, adénopathie, œdème périorbitaire, hyperthermie maligne, rejet du greffon, acidose et ascite.

Troubles cardiovasculaires : palpitations, hypotension orthostatique, douleur thoracique, douleur rétrosternale, bradycardie, insuffisance cardiaque, myocardiopathie, fibrillation auriculaire, arythmie, extrasystole, angor, thrombophlébite et ischémie périphérique.

Troubles du système nerveux central et périphérique : amnésie, stupeur, convulsions, hypertonie, hyperesthésie, bouffées vasomotrices, migraine, encéphalopathie, tremblements, coma, troubles extrapyramidaux, parésie, troubles de la parole, dysphonie, syncope, acouphènes, vertiges, troubles de la coordination, ataxie, aphasie, dysfonctionnement du SNC, troubles de la démarche, hyperkinésie, dystonie, paralysie et hyperesthésie.

Troubles du système endocrinien : gynécomastie, virilisme, aggravation du diabète sucré, hyperglycémie et hypercorticisme.

Troubles de l'appareil digestif : éructations, stomatite, stomatite ulcéro-membraneuse, constipation, ténésme, iléus, soif, melæna, augmentation de la salivation, œsophagite, rectorragie

après la défécation, dysphagie, hémorragie digestive, ulcère gastrique, gingivite, hyperplasie des gencives, hémorragies rectales, leucoplasie buccale, coloration anormale de la muqueuse gastro-intestinale, distension abdominale, flatulences, coloration anormale de la langue, glossite, perte de la sensibilité gustative et décoloration des selles.

Troubles du foie et des voies biliaires : anomalies des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques, bilirubinémie, ictère, douleur au quadrant supérieur droit, hépatosplénomégalie, splénomégalie et encéphalopathie porto-cave.

Troubles de l'appareil musculosquelettique : ostéalgie, faiblesse musculaire, arthrite, arthrose et myopathie.

Troubles psychiatriques : agitation, labilité émotionnelle, troubles de la personnalité, troubles de la pensée, rêves anormaux, troubles du sommeil, dysphonie, bouffées vasomotrices, hypokinésie, tentative de suicide, rêves morbides, apathie, aggravation de la dépression, névrose, réaction agressive, sensation ébrieuse, psychose accompagnée ou non d'hallucinations, démence et réactions paranoïdes.

Troubles de l'appareil reproducteur : impuissance, leucorrhée, ménorragie, saignements utérins, hémorragie vaginale et aménorrhée.

Troubles des mécanismes de résistance (diminution de la résistance aux infections) : orgelet, conjonctivite, infections fongiques ou virales, candidose et septicémie.

Troubles de l'appareil respiratoire : hypoxie, stridor, congestion nasale, pneumonie, sinusite, rhinite, rhinorrhée, bronchospasme, cyanose, respiration sifflante, pleuralgie, étternuements, toux improductive, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, laryngite et rhume.

Troubles de la peau et des téguments : urticaire, acné, troubles des ongles, hypertrichose, purpura, ischémie périphérique, furonculose, boutons de fièvre non herpétiques, épidermolyse, troubles des glandes lacrymales, cyanose de la main, photosensibilité, décoloration de la peau, chloasma, texture anormale des cheveux, accélération de la pousse des cheveux, dépigmentation de la peau, dermatite lichénoïde, mélanose, vitiligo, sécheresse de la peau, dermatite, érythème, éruptions maculopapuleuses, éruptions pustuleuses, peau froide et moite, et réaction au point d'injection.

Troubles de l'appareil urinaire : troubles de la miction, nycturie, polyurie, hématurie, pollakiurie, cystite, oligurie, néphrose, incontinence urinaire et hyperuricémie.

Troubles auditifs et visuels : photophobie, vision trouble, vision anormale, diplopie, sécheresse oculaire, paralysie du nerf moteur oculaire commun, troubles rétinien, hémorragie rétinienne, cécité nocturne, secousses musculaires, otalgie, surdité et hyperacousie.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

On a associé une grande variété de troubles auto-immuns et à médiation immunitaire à l'emploi d'interférons alpha, y compris les suivants : purpura thrombocytopénique essentiel, purpura

thrombocytopénique thrombotique, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, vasculite et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Des cas d'hypersensibilité aiguë, incluant l'anaphylaxie, l'urticaire et l'angioedème, ont été signalés.

Des états asthéniques (incluant l'asthénie, le malaise et la fatigue), les idées homicidaires, la déshydratation, les palpitations, le psoriasis, l'infection fongique, l'infection bactérienne (incluant la sepsie), le décollement séreux rétinien, la fibrose pulmonaire et la réactivation de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VHC et le VHB ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Le fait d'administrer INTRON A[®] en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques peut entraîner un risque plus élevé de toxicité (sur les plans de la gravité et de la durée) qui peut menacer le pronostic vital ou être fatale. Les effets indésirables signalés le plus souvent à ce chapitre sont l'inflammation d'une muqueuse, la diarrhée, la neutropénie, l'altération de la fonction rénale et les perturbations électrolytiques. Comme l'administration concomitante d'INTRON A[®] et d'autres agents chimiothérapeutiques peut provoquer des effets toxiques plus prononcés, il faut porter une attention particulière à l'ajustement des doses de ces médicaments.

On ne peut écarter le risque accru d'apparition de neuropathie périphérique associé aux traitements combinant la telbivudine à un interféron alpha (standard ou péguylé) ou bêta. Ce risque peut survenir lorsque le médicament est utilisé en concomitance avec un interféron autre que l'interféron alfa-2a péguylé. L'apparition d'une neuropathie périphérique a été signalée dans le cadre d'une étude clinique de petite envergure menée chez des sujets atteints d'hépatite B et évaluant des doses de 600 mg par jour de telbivudine et de 180 microgrammes par semaine d'interféron alfa-2a péguylé, administrées par voie sous-cutanée. L'innocuité et l'efficacité de la telbivudine en concomitance avec l'interféron alfa-2b n'ont pas été établies chez les patients atteints d'hépatite B; il n'est donc pas recommandé d'administrer la telbivudine en concomitance avec des interférons alpha.

Traitement concomitant

On a utilisé avec succès l'acétaminophène (paracétamol) pour atténuer la fièvre et les céphalées qui peuvent accompagner le traitement avec INTRON A[®]. La dose d'acétaminophène recommandée est de 500 mg à 1 g, 30 minutes avant l'administration d'INTRON A[®]. La dose maximale d'acétaminophène est de 1 g, 4 fois par jour. À moins d'avis contraire du médecin traitant, le traitement d'appoint à l'acétaminophène ne doit pas être administré pendant plus de 5 jours consécutifs, car il pourrait empêcher de bien cerner la cause de la fièvre s'il était administré plus longtemps.

L'administration concomitante d'INTRON A[®] par injection et de narcotiques, d'hypnotiques ou de sédatifs commande la prudence.

L'administration concomitante d'INTRON A[®] et d'AZT peut avoir un effet synergique défavorable sur la formule leucocytaire. Chez les sujets prenant l'AZT comme traitement concomitant, la fréquence de neutropénie proportionnelle à la dose est, en effet, plus élevée qu'elle ne l'est normalement chez ceux prenant l'AZT seule.

Les interactions possibles d'INTRON A[®] avec d'autres médicaments n'ont pas encore été entièrement évaluées. Il convient donc de faire preuve de prudence lorsque l'on administre INTRON A[®] en association avec d'autres médicaments pouvant avoir un effet myélodépresseur.

Interactions médicaments-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicaments-herbes médicinales

Comme avec les autres interférons alpha, on a observé, en de rares occasions, des cas d'infiltrats pulmonaires, de pneumopathie inflammatoire ou de pneumonie, entraînant parfois le décès, chez des patients traités avec INTRON A[®]. De plus, ces dernières ont été signalées plus fréquemment dans les cas où du *shosaikoto* (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), un remède chinois à base d'herbes, et l'interféron alpha étaient administrés de façon concomitante.

Interactions médicaments-analyses de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

On peut administrer INTRON A[®] à l'aide de seringues en verre stérilisées ou de seringues jetables en plastique.

En général, la dose peut être ajustée en fonction de la tolérance du patient au médicament. Si des effets indésirables sévères se manifestent, il convient de modifier la posologie (en réduisant la dose de moitié) ou d'interrompre le traitement jusqu'à ce qu'ils disparaissent ou diminuent. Si, une fois la dose ajustée, l'intolérance persiste ou se répète, ou encore si la maladie évolue rapidement, il faut abandonner le traitement avec INTRON A[®].

Les patients qui reçoivent un traitement d'entretien administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire peuvent s'administrer eux-mêmes le médicament, mais cette décision est laissée à la discrétion du médecin traitant.

Analyses de laboratoire : On doit toujours effectuer les examens biochimiques sanguins standard (numération globulaire et formule leucocytaire, numération plaquettaire, ionogramme sanguin, dosage des enzymes hépatiques – y compris de l'ALAT sérique –, de la bilirubine, de l'albumine, des protéines et de la créatinine sériques) avant d'entreprendre le traitement avec INTRON A[®] et périodiquement par la suite. Les taux de thyrotrophine doivent se trouver dans les limites de la normale avant le début du traitement avec INTRON A[®]. On doit évaluer la

fonction thyroïdienne de tout patient traité avec INTRON A[®] qui présente des symptômes évoquant un dysfonctionnement thyroïdien.

Chez les patients traités pour une hépatite, on recommande d'effectuer ces analyses au cours des 1^{re}, 2^e, 4^e, 8^e, 12^e et 16^e semaines de traitement, puis un mois sur deux par la suite, et ce, pendant toute la durée du traitement. Si une brusque augmentation transitoire des taux d'ALAT (taux au moins 2 fois supérieurs à la valeur initiale) se produit au cours du traitement avec INTRON A[®], on peut poursuivre le traitement à moins que l'on n'observe des signes ou des symptômes d'insuffisance hépatique. Pendant cette période d'augmentation transitoire des taux d'ALAT, on doit effectuer, toutes les 2 semaines, les tests d'exploration fonctionnelle hépatique permettant de déterminer le temps de prothrombine, de même que les taux d'ALAT, de phosphatases alcalines, d'albumine et de bilirubine.

Ajustements recommandés de la dose et de la posologie

Hépatite C chronique : En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C chronique, la dose d'INTRON A[®] recommandée est de 3 x 10⁶ UI administrées 3 fois par semaine (un jour sur deux) par voie sous-cutanée ou intramusculaire pendant une période pouvant aller jusqu'à 18 mois. Chez la plupart des patients qui répondent au traitement, l'amélioration des taux d'ALAT sériques se manifeste en moins de 12 semaines. Certains patients qui ne présentent aucune réponse au traitement lorsqu'il est administré à raison de 3 x 10⁶ UI peuvent bénéficier de doses plus élevées pouvant aller jusqu'à 10 x 10⁶ UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux).

L'expérience clinique obtenue auprès de patients traités avec INTRON A[®] pendant une période de 12 à 18 mois révèle qu'une plus forte proportion de patients qui avaient reçu un traitement de longue durée ont manifesté une réponse soutenue, comparativement aux patients chez qui le traitement avait été interrompu après 6 mois.

Les patients qui rechutent après l'interruption du traitement avec INTRON A[®] peuvent être traités de nouveau selon le schéma posologique auquel ils avaient préalablement bien réagi.

On devra procéder à une analyse pour déceler la présence de l'anticorps anti-VHC; les autres causes d'hépatite chronique, comme l'hépatite auto-immune, doivent également être exclues. Avant de commencer le traitement avec INTRON A[®], le médecin doit s'assurer que son patient souffre d'une maladie hépatique compensée, sans insuffisance hépatique apparente. Les taux sériques de bilirubine, de créatinine et d'albumine doivent se trouver dans les limites de la normale.

Un hémogramme et une numération des plaquettes doivent être effectués avant de commencer le traitement avec INTRON A[®] afin d'établir les données de départ qui serviront à déceler la survenue possible d'effets toxiques. Ces analyses doivent être effectuées de nouveau à la première et à la deuxième semaine de traitement avec INTRON A[®], puis une fois par mois.

Les taux d'ALAT doivent être déterminés après 2, 4, 12 et 24 semaines de traitement afin d'évaluer la réponse au traitement.

Les taux de thyrotrophine doivent se trouver dans les limites de la normale au début du traitement avec INTRON A[®]. Les sujets souffrant déjà d'anomalies thyroïdiennes peuvent être

traités dans la mesure où l'on peut maintenir leur taux de thyrotrophine dans les limites de la normale à l'aide de médicaments.

Adultes co-infectés par le VHC et le VHB : L'innocuité et l'efficacité d'INTRON A[®] en monothérapie ou en association avec le bocéprévir ou la ribavirine pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients présentant une co-infection par le VHB et le VHC.

Hépatite B chronique active : En ce qui concerne le traitement de l'hépatite B chronique active, la dose d'INTRON A[®] recommandée est de 30 à 35 x 10⁶ UI par semaine administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, à raison de 5 x 10⁶ UI par jour ou de 10 x 10⁶ UI, 3 fois par semaine (un jour sur deux) pendant 16 semaines.

Avant de commencer le traitement avec INTRON A[®], une biopsie hépatique peut se révéler utile pour poser le diagnostic d'hépatite chronique. Le médecin doit s'assurer que le patient souffre de maladie hépatique compensée. Dans le cadre des études cliniques, les critères d'admissibilité qui ont été utilisés pour identifier les patients atteints de maladie hépatique compensée ont été les suivants :

- aucun antécédent d'encéphalopathie hépatique, d'hémorragies variqueuses, d'ascite ou d'autres signes cliniques de décompensation
- bilirubine normale
- albumine stable et dans les limites de la normale
- temps de prothrombine < 3 secondes au-dessus de la moyenne
- nombre de globules blancs $\geq 4\ 000/\text{mm}^3$
- plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$

Les patients souffrant d'hépatite chronique causée par d'autres facteurs doivent être exclus. Un hémogramme et une numération plaquettaire doivent être effectués avant le début du traitement avec INTRON A[®] afin d'établir les valeurs de départ qui serviront à déceler la survenue possible d'effets toxiques. Ces analyses doivent être réalisées pendant la 1^{re}, la 2^e et la 4^e semaine de traitement, puis tous les mois. On doit effectuer des tests d'exploration fonctionnelle hépatique, y compris la détermination des taux sériques d'ALAT, d'albumine et de bilirubine, après 1, 2, 4, 8, 12 et 16 semaines de traitement. Les taux d'AgHBe, d'AgHBs et d'ALAT doivent être déterminés à la fin du traitement, puis 3 et 6 mois plus tard, puisque certains patients peuvent manifester une réponse virologique au cours de la période de 6 mois qui suit la fin du traitement.

Voici les mesures de modification de la dose d'INTRON A[®] qui ont été utilisées au cours des études cliniques pour les patients chez lesquels on avait observé une diminution du nombre de granulocytes ou de plaquettes.

| <u>Dose</u> | <u>Granulocytes</u> | <u>Plaquettes</u> |
|-------------------|---------------------|-------------------------|
| Réduction de 50 % | $< 750/\text{mm}^3$ | $< 50\ 000/\text{mm}^3$ |
| Interruption | $< 500/\text{mm}^3$ | $< 30\ 000/\text{mm}^3$ |

Le traitement avec INTRON A[®] a été repris à raison de 50 % de la dose initiale ou à la dose initiale totale lorsque le nombre de granulocytes et/ou de plaquettes s'est élevé au-dessus des valeurs appropriées.

Une brusque augmentation transitoire des taux d'ALAT (taux au moins 2 fois supérieurs à la valeur de départ) peut se produire au cours du traitement de l'hépatite B chronique active au moyen d'INTRON A[®]. Au cours des études cliniques, ces poussées sont généralement survenues de 8 à 12 semaines après le début du traitement et se sont révélées plus fréquentes chez les patients qui avaient répondu au traitement (63 %, 24/38) que chez les non-répondeurs (27 %, 13/48). Cependant, une élévation concomitante des taux de bilirubine égale ou supérieure à 3 mg/dL a été observée peu souvent (2 %, 2/85). S'il se produit une augmentation transitoire des taux d'ALAT, le traitement avec INTRON A[®] devrait généralement être poursuivi, sauf si l'on observait des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique. Pendant cette période d'augmentation transitoire des taux d'ALAT, on doit surveiller les symptômes cliniques et effectuer des tests d'exploration fonctionnelle hépatique, y compris un dosage de l'ALAT, de l'albumine et de la bilirubine, toutes les 2 semaines environ.

Leucémie myéloïde chronique : La dose quotidienne recommandée d'INTRON A[®] est de 4 à 5 x 10⁶ UI/m² administrées par voie sous-cutanée. Des doses aussi faibles que 0,5 x 10⁶ UI/m² ou aussi élevées que 10 x 10⁶ UI/m² peuvent se révéler nécessaires pour ramener le nombre de globules blancs à des valeurs normales ou pour l'y maintenir. Une fois la leucocytose maîtrisée, la dose de médicament peut être administrée 3 fois par semaine (un jour sur deux). La dose peut être ajustée en fonction de la tolérance du patient au médicament.

On doit entreprendre le traitement le plus tôt possible après avoir posé le diagnostic et le poursuivre jusqu'à l'obtention d'une rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Chez les patients qui réagissent favorablement au traitement, on constate généralement une rémission hématologique au bout de 2 à 3 mois de traitement. On doit poursuivre le traitement chez ces patients jusqu'à obtention d'une rémission hématologique complète, c'est-à-dire jusqu'à ce que le nombre de globules blancs se situe entre 3 et 4 x 10⁹/L. Une fois la rémission hématologique complète obtenue, on doit continuer le traitement jusqu'à l'obtention d'une conversion cytogénétique, ce qui peut exiger 2 années de traitement chez certains patients.

Dans le cas des patients qui, au moment d'entreprendre le traitement avec INTRON A[®], présentent une hyperleucocytose susceptible d'entraîner des complications menaçant le pronostic vital, on doit envisager de procéder à une intervention comme la leucophérèse dans le but de réduire rapidement le nombre de globules blancs. On doit entreprendre le traitement avec INTRON A[®] une fois le risque immédiat écarté.

Thrombocytose associée à la leucémie myéloïde chronique (LMC) : La posologie d'INTRON A[®] recommandée pour maîtriser la thrombocytose associée à la LMC et celle qui est recommandée ci-dessus pour traiter la LMC sont les mêmes. Les ajustements de la dose effectués pour réduire le nombre de globules blancs devraient également convenir à la maîtrise du nombre de plaquettes.

Myélome multiple : Chez les patients qui en sont à la phase stationnaire qui suit la phase initiale du traitement chimiothérapique, INTRON A[®] peut être administré seul, par voie sous-cutanée, à raison de 3 x 10⁶ UI/m², 3 fois par semaine (un jour sur deux).

Le traitement doit être poursuivi, sauf si la maladie montre des signes évidents d'évolution ou si le patient manifeste une intolérance sévère au médicament.

Lymphome non hodgkinien : Lorsqu'il est utilisé comme traitement adjuvant à la chimiothérapie, la posologie recommandée pour INTRON A[®] est de 5×10^6 UI injectées par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine, soit un jour sur deux, pendant 18 mois.

On a normalement recours à la polychimiothérapie pour traiter les patients atteints de lymphomes folliculaires de masse tumorale élevée. La majorité de ces traitements, comme le CHVP qui associe la doxorubicine, le cyclophosphamide, le téniposide et la prednisolone, sont apparentés à un autre traitement bien connu, le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).

Au moment du diagnostic, la majorité des patients souffrant de lymphomes folliculaires ont atteint le stade disséminé de la maladie, c'est-à-dire le stade III ou IV. Bien que déjà avancée, la maladie se révèle toutefois peu évolutive chez bon nombre de ces patients, ce qui leur permettra de survivre plusieurs années encore. Il convient parfois d'adopter, dans leur cas, une démarche d'abstention thérapeutique et de surveillance, particulièrement si la masse tumorale est peu importante. En revanche, on entreprendra souvent le traitement immédiatement dans le cas des patients dont la masse tumorale est considérable, notamment ceux qui présentent une adénopathie importante, des syndromes obstructifs ou canaux graves, des épanchements malins, une insuffisance médullaire ou des tumeurs croissant rapidement.

Mélanome malin : Le schéma thérapeutique recommandé pour le traitement du mélanome malin avec INTRON A[®] comporte deux volets. D'abord, un traitement initial par perfusion intraveineuse, à raison de 20×10^6 UI/m² administrées pendant 5 jours consécutifs par semaine, pendant 4 semaines. Cette phase initiale est suivie d'un traitement d'entretien d'une durée de 48 semaines au cours duquel INTRON A[®] est administré par voie sous-cutanée à raison de 10×10^6 UI/m², 3 fois par semaine. Le traitement doit être administré pendant un an, à moins d'une évolution de la maladie.

Dans le cadre du traitement initial, la dose d'INTRON A[®] doit être ajoutée à 100 mL de soluté physiologique, puis perfusée par voie intraveineuse en 20 minutes.

Si des effets indésirables sévères se manifestent pendant le traitement avec INTRON A[®], particulièrement si le nombre de granulocytes chute à moins de 500/mL ou si les taux d'ALAT ou d'ASAT atteignent plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, il convient d'interrompre le traitement jusqu'à ce que ces effets disparaissent ou diminuent. Le traitement avec INTRON A[®] pourra ensuite être repris en utilisant la moitié de la dose administrée précédemment. Si, une fois la dose ajustée, l'intolérance persiste ou si le nombre de granulocytes descend à moins de 250/mL ou que les taux d'ALAT ou d'ASAT atteignent plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, il faut mettre fin au traitement avec INTRON A[®]. Dans le cadre de l'étude clinique portant sur le traitement du mélanome malin, les patients ont été en mesure de conserver les avantages cliniques du traitement après des ajustements appropriés de la dose.

Chez les patients traités pour un mélanome malin, il faut effectuer des épreuves fonctionnelles hépatiques, une numération leucocytaire et une formule leucocytaire chaque semaine pendant le traitement initial, puis tous les mois pendant la phase d'entretien.

Sarcome de Kaposi lié au sida : La dose recommandée d'INTRON A[®] est de 30×10^6 UI/m² administrées 3 fois par semaine (un jour sur deux), par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Lorsque la dose de départ est de 30×10^6 UI/m² 3 fois par semaine, la dose moyenne tolérée est d'environ 75 % de la dose hebdomadaire au bout de 12 semaines de traitement et de 50 % de la dose hebdomadaire après 24 semaines de traitement.

Avant d'amorcer le traitement et de façon périodique par la suite, on doit mesurer les lésions et effectuer une numération globulaire, afin de juger si une amélioration ou une stabilisation de l'état survient.

Lorsqu'on constate une amélioration ou une stabilisation de l'état, on doit continuer le traitement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de signe de tumeur ou jusqu'à l'apparition d'une infection opportuniste grave ou d'un effet indésirable qui oblige à y mettre fin.

Leucémie à tricholeucocytes : Il est recommandé d'administrer INTRON A[®] à la dose de 2×10^6 UI/m², par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine (un jour sur deux).

Avant de commencer le traitement, on doit faire les analyses de laboratoire nécessaires pour quantifier l'hémoglobine, les plaquettes, les granulocytes et les tricholeucocytes dans le sang périphérique ainsi que les tricholeucocytes dans la moelle osseuse. On surveillera ensuite périodiquement ces paramètres pendant le traitement pour déterminer s'il y a effet thérapeutique. La normalisation d'un de ces paramètres hématologiques ou plus commence habituellement en l'espace de 2 mois après le début du traitement. L'amélioration des 3 paramètres hématologiques (granulocytes, plaquettes et hémoglobine) peut exiger 6 mois de traitement ou plus.

Lorsqu'un sujet ne répond pas au traitement en l'espace de 6 mois, il faut interrompre l'administration d'INTRON A[®]. Si le sujet répond au traitement, on doit continuer celui-ci jusqu'à ce qu'on cesse d'observer une amélioration et que les paramètres biochimiques soient restés stables pendant environ 3 mois. On ne sait pas si la poursuite du traitement au-delà de ce point d'aboutissement serait bénéfique.

Épithélioma basocellulaire : Bien nettoyer la lésion à traiter avec un tampon de gaze stérile imbibé d'alcool. À l'aide d'une aiguille fine (calibre 30) et d'une seringue d'un millilitre, injecter INTRON A[®] à la base et dans la substance de la lésion. Prendre soin de ne pas enfoncer l'aiguille trop en profondeur sous la lésion. Éviter l'injection sous-cutanée. Pour les lésions de surface inférieure à 2 cm² au départ, injecter 0,15 mL de solution reconstituée titrée à $1,5 \times 10^6$ UI d'INTRON A[®] (voir la section *Reconstitution*) dans la lésion, 3 fois par semaine, un jour sur deux, pendant 3 semaines. La dose cumulative administrée par lésion doit atteindre $13,5 \times 10^6$ UI. On peut traiter jusqu'à 3 lésions à la fois.

On doit traiter les grandes lésions basocellulaires superficielles et nodulo-ulcéreuses (dont la surface est de 2 à 10 cm²) 3 fois par semaine (un jour sur deux), pendant 3 semaines, avec une dose correspondant à 0,5 x 10⁶ UI/cm² de la surface initiale de la lésion (la dose minimale étant de 1,5 x 10⁶ UI et la dose maximale, de 5,0 x 10⁶ UI). On ne doit traiter qu'une seule grande lésion à la fois.

L'amélioration de l'état clinique (aspect, taille, érythème, etc.) de la lésion traitée constitue un signe prédictif fiable de guérison prouvée par biopsie. On doit, par conséquent, surveiller périodiquement l'état clinique de la lésion après la fin du traitement. La disparition des signes pathologiques commence, en général, environ 8 semaines après le début du traitement. Lorsqu'on n'observe aucun signe de régression de la lésion après 8 à 12 semaines, il faut reprendre l'exérèse en considération.

Condylome acuminé : Injecter 1,0 x 10⁶ UI d'INTRON A[®] (0,1 mL de solution INTRON A[®], reconstituée) dans chacune des lésions 3 fois par semaine, soit un jour sur deux, pendant 3 semaines. Seul le contenu de la fiole de 10 x 10⁶ UI d'INTRON A[®], une fois dilué avec 1 mL du diluant désigné, donne une solution isotonique à la concentration voulue de 1 x 10⁶ UI par 0,1 mL. L'injection doit être administrée dans la lésion à l'aide d'une seringue à tuberculine, ou l'équivalent, et d'une aiguille de calibre 25 à 30. L'aiguille doit être dirigée vers le centre et à la base de la lésion; elle doit être pratiquement parallèle à la peau (selon un angle relativement semblable à celui qui est communément utilisé pour les tests à la tuberculine). L'interféron sera ainsi injecté dans la substance dermique de la lésion, s'y infiltrera et provoquera la formation d'une petite papule ortiée. Prendre soin de ne pas enfoncer l'aiguille trop profondément sous la lésion; l'injection sous-cutanée doit être évitée, puisque le médicament s'infiltrerait sous la base de la lésion. Ne pas injecter le médicament trop en surface non plus, étant donné qu'une fuite pourrait se produire et que le médicament s'infiltrerait seulement dans la couche kératinisée de la lésion et non pas dans la substance dermique de cette dernière. On peut traiter un maximum de 5 lésions à la fois. Afin de réduire les effets indésirables, les injections peuvent, lorsque c'est possible, être administrées le soir. Le patient peut également prendre de l'acétaminophène au moment de l'injection afin d'atténuer certains des effets indésirables qui pourraient survenir.

La réponse maximale au traitement se manifeste habituellement entre la 4^e et la 8^e semaine du premier traitement. Si, de 12 à 16 semaines après le premier traitement, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants, il est possible d'entreprendre un deuxième traitement à la posologie préconisée plus haut, dans la mesure où les signes et les symptômes cliniques ainsi que les modifications observées au chapitre des paramètres biochimiques (épreuves fonctionnelles hépatiques, nombre de globules blancs et de plaquettes) n'y font pas obstacle.

Les patients atteints de 6 à 10 condylomes peuvent recevoir un second traitement (à la suite du premier) à la posologie recommandée précédemment, ce qui permettra de traiter jusqu'à 5 lésions supplémentaires. Les patients atteints de plus de 10 condylomes pourront recevoir des traitements supplémentaires, selon le nombre total de lésions.

Administration

Poudre lyophilisée INTRON A[®]

Pour reconstituer le médicament, on doit diluer la poudre lyophilisée INTRON A[®] avec 1 mL de l'eau stérile pour préparations injectables qui l'accompagne.

La solution reconstituée est limpide et incolore ou jaune pâle. Comme pour tout médicament pour administration parentérale, on doit mirer le produit reconstitué avant son emploi, afin de s'assurer qu'il est exempt de particules et n'a pas changé de couleur.

Pour administration s.-c. ou i.m. : Après avoir reconstitué le médicament, prélever la dose précise à administrer dans une seringue stérile et l'injecter lentement par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Pour administration intralésionnelle : Il est recommandé d'employer une solution isotonique d'INTRON A[®] pour le traitement de l'épithélioma basocellulaire. Seule la fiole de 10 x 10⁶ UI, après reconstitution avec 1 mL du diluant désigné, donne une solution isotonique à la concentration voulue de 1 x 10⁶ UI par 0,1 mL. La reconstitution d'INTRON A[®] contenu dans des fioles d'autres formats en vue d'obtenir la dilution nécessaire pour administration intralésionnelle donnerait une solution hypertonique.

Pour administration i.v. : Après avoir reconstitué le médicament, prélever la quantité précise d'interféron nécessaire à la dose prescrite, l'ajouter à 100 mL de soluté physiologique stérile, puis l'administrer en 20 minutes. La concentration finale d'INTRON A[®] ne doit pas être inférieure à 0,1 x 10⁶ UI/mL. **Ne jamais perfuser d'autres médicaments en même temps qu'INTRON A[®].**

Compatibilité avec d'autres solutions pour administration i.v.

La poudre lyophilisée INTRON A[®] reconstituée de façon à obtenir des concentrations finales de 0,05 à 1 x 10⁶ UI/mL est stable et compatible avec une solution physiologique stérile, mais aussi avec les solutions suivantes, et ce, pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est gardée dans des flacons de verre au réfrigérateur ou à la température ambiante :

Soluté injectable de Ringer

Solution de Ringer-lactate

Mélange d'acides aminés pour injection

Solution de bicarbonate de sodium à 5 % injectable

Solutions INTRON A[®] prêtes à l'emploi

Remarque : Toutes les fioles de solution INTRON A[®] prêtes à l'emploi renferment un volume supplémentaire de solution qui permet de compenser toute perte de solution dans l'aiguille ou dans l'embout de l'aiguille et de prélever exactement la dose prescrite.

Pour administration s.-c. ou i.m. : La solution injectable INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) peut être injectée directement, après que la dose appropriée a été prélevée à l'aide d'une seringue stérile.

Pour administration par perfusion i.v. : La solution injectable INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) doit être préparée immédiatement avant l'administration. Tous les formats de fiole peuvent être utilisés; il faut cependant calculer la quantité de médicament à prélever de façon que la concentration finale d'interféron dans le soluté physiologique stérile ne soit pas inférieure à 0,3 x 10⁶ UI/mL. Prélever la dose prescrite, l'ajouter à 50 mL de solution physiologique dans une

poche en PVC ou un flacon de verre pour perfusion intraveineuse, puis l'administrer en 20 minutes. Le mélange reste stable pendant au moins 24 heures lorsqu'il est conservé entre 2 °C et 25 °C.

Ne jamais perfuser d'autres médicaments en même temps que la solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine).

Comme pour tout médicament pour administration parentérale, on doit mirer la solution injectable INTRON A® avant son emploi. Celle-ci doit être limpide et incolore.

Compatibilité avec les perfuseurs

Le mélange à base de solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine) s'est montré compatible avec les perfuseurs suivants :

| Perfuseur | Code du produit | Fabricant |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| Perfuseur principal Venoset 78 | 1881 | Abbott |
| Appareil d'administration de soluté i.v. | 2C0001s | Travenol |
| Appareil d'administration de soluté i.v. avec filtre de 5 µm | 2c5455s | Baxter |
| Tubulure de perfusion i.v. | v1400 | McGaw |

Comme pour tout médicament pour administration parentérale, on doit mirer la solution injectable INTRON A® avant son emploi. Celle-ci doit être limpide et incolore.

SURDOSAGE

Symptômes et traitement du surdosage

La ligne de démarcation entre la dose thérapeutique et la surdose d'INTRON A® n'est pas clairement établie. Les symptômes de surdosage peuvent comprendre une amplification des effets indésirables, notamment des symptômes pseudogrippaux, de la leucopénie ou de la thrombopénie et une augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques. On peut atténuer la gravité de ces effets en adaptant la dose et la fréquence posologique ou, dans certains cas, en cessant le traitement avec l'INTRON A®. Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, comme l'hypotension et l'arythmie, peuvent nécessiter un traitement d'appoint.

Comme dans le cas de tout autre composé actif sur le plan pharmacologique, on doit surveiller étroitement le patient, lui administrer un traitement symptomatique et prendre fréquemment ses signes vitaux.

Pour la prise en charge d'un cas de surdose soupçonnée, communiquez avec le centre anti-poison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

INTRON A® a fait preuve d'effets antiprolifératifs dans les études précliniques sur des lignées cellulaires en culture et sur des xénogreffes de tumeur humaine chez des animaux, ainsi que de

propriétés immunomodulatrices significatives *in vitro*. INTRON A® inhibe aussi la réplication virale *in vitro* et *in vivo*.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules. Les résultats de plusieurs études indiquent qu'une fois lié à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche un enchaînement complexe de phénomènes intracellulaires, notamment l'induction de la synthèse de certaines enzymes. On pense que ce processus explique, du moins en partie, les diverses réactions cellulaires à l'interféron, dont l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par un virus, le freinage de la prolifération cellulaire et des effets immunomodulateurs, comme l'amplification du pouvoir phagocytaire des macrophages et l'activation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes vis-à-vis des cellules cibles. Il est possible que toutes ces actions contribuent aux effets thérapeutiques de l'interféron.

Pharmacodynamie

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se liant à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules. Des études préliminaires en vue de déterminer les caractéristiques de ces récepteurs membranaires et le sort du complexe récepteur-interféron humain ont été effectuées avec l'interféron alfa-2b marqué par l'isotope ¹²⁵I. Les récepteurs d'interféron humain, isolés à partir de cellules lymphoblastoïdes (Daudi) humaines, semblent être des protéines très asymétriques à membrane hydrophobe. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais non pour les interférons murins, ce qui porte à croire qu'il existe une spécificité d'espèce. Des études avec d'autres interférons ont mis en évidence une telle spécificité d'espèce.

L'interféron alfa-2b a fait preuve d'effets antiprolifératifs dans les études précliniques sur des lignées cellulaires en culture et sur des xénogreffes de tumeur humaine chez des animaux, ainsi que d'une importante action immunomodulatrice *in vitro*.

L'activité antiproliférative de l'interféron alfa-2b a fait l'objet d'évaluations *in vitro* sur des lignées de cellules leucémiques d'origine murine et humaine, sur des cellules d'ostéosarcome et de mélanome humains et sur des cellules amniotiques normales. L'effet antiprolifératif de l'interféron alfa-2b a été plus marqué sur les cellules d'ostéosarcome humain et sur celles de la lignée cellulaire de leucémie lymphocytaire humaine RPMI-8402. L'interféron alfa-2b a inhibé la croissance des deux lignées cellulaires dans une proportion de 80 à 100 %. Aucune activité n'a été observée sur les cellules de leucémie murine, ce qui indique à nouveau une spécificité d'espèce.

L'action immunomodulatrice de l'interféron alfa-2b a été mise en évidence *in vitro* par une amplification de l'activité cytotoxique spontanée (*natural killer* ou NK) des lymphocytes humains et de l'activité tumoricide de monocytes humains contre les cellules de tumeurs humaines, ainsi que par l'induction d'antigènes d'histocompatibilité de classe 1 à la surface de nombreuses cellules. Ces effets semblent être proportionnels à la dose administrée.

Dans une étude portant sur une lignée cellulaire d'hépatoblastomes humains (HB 611), on a pu démontrer l'activité antivirale *in vitro* de l'interféron alpha grâce à son effet inhibiteur sur la réplication du VHB.

Les études *in vivo* sur l'activité antitumorale de l'interféron alfa-2b ont donné des résultats variés. L'administration intrapéritonéale d'interféron alfa-2b (de $0,1 \times 10^6$ à 1×10^6 UI pendant 9 jours) n'a eu aucun effet sur la croissance des xénogreffes de tumeur humaine chez des souris athymiques ni sur des cellules de leucémie murine implantées chez des souris BDF1. L'interféron alfa-2b injecté par voie intralésionnelle ($0,2 \times 10^6$ ou $0,8 \times 10^6$ UI une fois par jour pendant 7 jours) a cependant ralenti le développement et diminué le volume des tumeurs obtenues à partir d'implants d'ostéosarcome humain chez des souris athymiques. L'effet était fonction de la dose. En outre, l'administration sous-cutanée d'interféron alfa-2b, à la dose de $0,2 \times 10^6$ UI par jour, a inhibé d'environ 50 % après 23 jours, la croissance de xénogreffes de tumeur du sein humain chez des souris athymiques.

Le dosage des cellules indifférenciées de tumeur humaine a permis d'étudier les effets de l'interféron alfa-2b recombinant en association avec la doxorubicine. Les résultats ont indiqué qu'un effet synergique en fonction de la fréquence d'administration se manifestait lorsqu'on associait la doxorubicine à l'interféron alfa-2b recombinant dans les lignées cellulaires étudiées. On n'a observé aucun effet antagoniste ni d'amplification de la croissance cellulaire par rapport aux témoins.

Des études préliminaires sur des reins de lapins isolés et perfusés ont révélé que le rein pourrait constituer le principal siège de catabolisme de l'interféron alpha.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'INTRON A® a fait l'objet d'une étude réalisée chez 12 hommes volontaires en bonne santé, après l'administration de doses uniques de 5×10^6 UI/m², par voie intramusculaire, par voie sous-cutanée ou par perfusion i.v. de 30 minutes, selon un protocole d'étude croisé. Le dosage radioimmunologique a permis de déterminer les concentrations d'interféron jusqu'au seuil de détection de 10 UI/mL. Les concentrations sériques moyennes d'interféron à la suite des injections i.m. et s.-c. ont été semblables. Les concentrations sériques maximales, atteintes de 3 à 12 heures après l'administration par ces voies, ont été d'environ 18 à 116 UI/mL. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après les injections i.m. et s.-c. ont été de 2 à 3 heures environ. Les concentrations sériques se situaient sous le seuil de détection 16 heures après l'injection. Les taux sériques d'interféron après l'administration i.v. avaient atteint leur sommet (de 135 à 273 UI/mL) à la fin de la perfusion; ils ont ensuite baissé un peu plus rapidement qu'après l'administration i.m. et s.-c., cessant d'être décelables 4 heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ 2 heures. Les taux urinaires d'interféron après une seule dose (5×10^6 UI/m²) se situaient sous le seuil de détection après l'administration par chacune des trois voies étudiées.

La pharmacocinétique d'INTRON A® a fait l'objet d'une autre étude chez 12 hommes volontaires en bonne santé, après l'administration d'une seule dose de 10×10^6 UI, par voie sous-cutanée, par voie intramusculaire et par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Les courbes des taux sériques moyens d'interféron ont été semblables après l'administration s.-c. et i.m. Les concentrations sériques maximales se chiffraient entre 150 et 180 UI/mL environ, de 6 à 8 heures après l'injection. Les demi-vies d'élimination de l'interféron après les injections s.-c. et i.m. ont été de 6 à 7 heures. Vingt-quatre heures après les injections, les taux sériques se situaient sous le seuil de détection de

25 UI/mL. Les taux sériques d'interféron après l'administration i.v. avaient atteint leur sommet (546 UI/mL) à la fin de la perfusion; ils ont ensuite baissé rapidement avec le temps, cessant d'être décelables 4 heures après la perfusion. Les concentrations urinaires d'interféron étaient inférieures au seuil de détection après l'administration du médicament par chacune des trois voies étudiées.

On ne dispose actuellement pas de données pharmacocinétiques pour l'administration intralésionnelle.

Anticorps neutralisants anti-interféron : À partir d'échantillons de sérum, on a procédé à la recherche d'anticorps neutralisant l'interféron chez des patients ayant reçu INTRON A[®] dans le cadre d'études cliniques supervisées. On a décelé une activité neutralisante chez 3 % des patients cancéreux traités par voie générale et chez 6,2 % des patients atteints d'hépatite chronique, sans que les taux plus faibles d'interféron aient entraîné une atténuation de la réponse au traitement manifestée par ces patients.

On a décelé des anticorps sériques neutralisant l'interféron chez environ 1 % des patients dont les condylomes acuminés avaient été traités avec INTRON A[®] par voie intralésionnelle. Dans presque tous les cas, les titres décelés étaient faibles et n'ont généralement pas été associés à une baisse de la réponse au traitement ni à un autre phénomène auto-immun. On n'a décelé la présence d'anticorps neutralisant l'interféron chez aucun des patients ayant reçu INTRON A[®] par voie intralésionnelle pour le traitement d'un épithélioma basocellulaire ni chez les patients souffrant d'un cancer de la vessie et auxquels on avait administré ce médicament par voie intravésicale.

On a décelé des anticorps neutralisants anti-interféron chez 15 % (9/58) des patients atteints d'hépatite C chronique, traités avec INTRON A[®] à raison de 3×10^6 UI, 3 fois par semaine pendant 6 mois. Les titres détectés étaient faibles chez tous les patients et n'ont eu aucun effet perceptible sur l'évolution de la maladie ni sur la réponse des patients au traitement à l'interféron.

On a décelé des anticorps neutralisants anti-interféron chez 7 % (6/85) des patients atteints d'hépatite B chronique, traités avec INTRON A[®] à raison de 5×10^6 UI par jour pendant 4 mois et chez 3 % (1/38) des patients traités à raison de 10×10^6 UI, 3 fois par semaine. Les titres détectés étaient faibles et n'ont pas semblé réduire l'efficacité du traitement. On ignore quelle signification peut avoir l'apparition de l'activité de neutralisation sérique.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Recommandations quant à la stabilité et à l'entreposage

Conserver la poudre lyophilisée, la solution prête à l'emploi à une température variant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler INTRON A[®]. Ne jamais utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Poudre lyophilisée INTRON A[®]

Avant reconstitution, INTRON A[®] doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Aux fins de transport ou d'usage ambulatoire, le produit non reconstitué peut se conserver

à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 semaines au maximum avant son utilisation. S'il n'est pas reconstitué au cours de cette période, il ne peut être remis au réfrigérateur dans l'espoir d'en prolonger la durée de conservation et doit être jeté.

Poudre lyophilisée INTRON A[®] diluée avec l'eau stérile pour préparations injectables USP qui l'accompagne

Employer immédiatement après la reconstitution à l'aide d'eau stérile pour préparations injectables. Comme la solution ne contient aucun agent de conservation, il est recommandé de l'administrer le plus tôt possible et dans un délai de 3 heures après sa reconstitution. Si le produit est reconstitué dans des conditions d'asepsie dirigées et validées, comme dans une pharmacie d'hôpital, la solution obtenue sera stable en conditions d'utilisation sur les plans chimique et physique pendant 24 heures à une température se situant entre 2 et 8 °C. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Solution INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine)

Fioles de 10 x 10⁶ UI – Une fois que la fiole est entamée, toute solution non utilisée demeure stable pendant 7 jours au maximum lorsqu'elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C.

Fioles de 18 x 10⁶ et de 25 x 10⁶ UI – Une fois que la fiole est entamée, la solution demeure stable pendant 4 semaines au maximum lorsqu'elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C. Jeter toute solution non utilisée après 4 semaines.

Aux fins de transport ou d'usage ambulatoire, la solution peut se conserver à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 7 jours au maximum avant son utilisation. La solution INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) peut être remise au réfrigérateur en tout temps au cours de cette période. Cependant, si le produit n'est pas utilisé après 7 jours, il ne peut être remis au réfrigérateur dans l'espoir d'en prolonger la durée de conservation et doit être jeté.

Ne jamais perfuser d'autres médicaments en même temps qu'INTRON A[®].

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Poudre lyophilisée fournie avec le diluant :

Fioles de 10 x 10⁶ UI d'interféron alfa-2b

Chaque fiole de poudre lyophilisée est accompagnée d'un flacon de diluant contenant 1 mL d'eau stérile.

Solution prête à l'emploi (sans albumine humaine) :

Fioles de 10 x 10⁶ UI d'interféron alfa-2b (10 x 10⁶ UI/mL)

Fioles de 18 x 10⁶ UI d'interféron alfa-2b (6 x 10⁶ UI/mL)

Fioles de 25 x 10⁶ UI d'interféron alfa-2b (10 x 10⁶ UI/mL)

Composition

Poudre lyophilisée INTRON A[®] fournie avec diluant : INTRON A[®] se présente en fioles contenant 10×10^6 UI d'interféron alfa-2b, avec 20 mg d'acide aminoacétique, 2,27 mg de phosphate disodique anhydre, 0,55 mg de phosphate monosodique monohydraté et 1 mg d'albumine humaine.

Chaque fiole de poudre lyophilisée est accompagnée d'un flacon de 1 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Solution INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) : La solution injectable INTRON A[®] prête à l'emploi (sans albumine humaine) se présente en fioles contenant 18×10^6 UI d'interféron alfa-2b, dont la composition par millilitre est de 6×10^6 UI d'interféron alfa-2b. Elle se présente aussi en fioles contenant 10×10^6 ou 25×10^6 UI d'interféron alfa-2b, dont la composition par millilitre est de 10×10^6 UI d'interféron alfa-2b. Chaque millilitre de solution contient également 0,1 mg d'EDTA disodique, 1,5 mg de méta-crésol, 0,1 mg de polysorbate 80, 7,5 mg de chlorure de sodium, 1,8 mg de phosphate disodique anhydre, 1,3 mg de phosphate monosodique monohydraté et de l'eau pour préparations injectables q.s. 1,0 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'activité de l'interféron alfa-2b est exprimée en unités internationales (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Ce nombre a été déterminé en comparant l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant à celle d'une préparation de référence d'interféron leucocytaire humain formulée par l'Organisation mondiale de la santé.

Substance pharmaceutique

Dénomination chimique :
interféron alfa-2b

Formule moléculaire :

(déduite de la séquence des nucléotides de l'ADNc)

CYS ASP LEU PRO GLN THR HIS SER LEU GLY SER ARG ARG THR LEU MET
LEU LEU ALA GLN MET ARG ARG ILE SER LEU PHE SER CYS LEU LYS ASP
ARG HIS ASP PHE GLY PHE PRO GLN GLU GLU PHE GLY ASN GLN PHE GLN
LYS ALA GLU THR ILE PRO VAL LEU HIS GLU MET ILE GLN GLN ILE PHE
ASN LEU PHE SER THR LYS ASP SER SER ALA ALA TRP ASP GLU THR LEU
LEU ASP LYS PHE TYR THR GLU LEU TYR GLN GLN LEU ASN ASP LEU GLU
ALA CYS VAL ILE GLN GLY VAL GLY VAL THR GLU THR PRO LEU MET LYS
GLU ASP SER ILE LEU ALA VAL ARG LYS TYR PHE GLN ARG ILE THR LEU
TYR LEU LYS GLU ASP LYS TYR SER PRO CYS ALA TRP GLU VAL VAL ARG
ALA GLU ILE MET ARG SER PHE SER LEU SER THR ASN LEU GLN GLU SER
LEU ARG SER LYS GLU

Poids moléculaire :
environ 19 300 daltons

TOXICOLOGIE

Bien que la spécificité d'espèce des interférons soit un fait généralement admis, on a néanmoins effectué des études de toxicologie sur des souris, des rats et des singes. Elles n'ont mis en évidence aucune toxicité générale, chez ces espèces, à la suite d'injections d'interféron alfa-2b humain pendant une période allant jusqu'à 3 mois.

La tolérance à l'interféron alfa-2b humain administré par voie nasale a fait l'objet d'une étude chez des beagles. On n'a relevé aucun signe de toxicité clinique pendant les 13 jours d'observation qui ont suivi l'administration, en un seul jour, d'une dose totale de 45×10^6 UI d'interféron alfa-2b humain.

Les résultats d'études sur la reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b recombinant n'est pas tératogène chez les rats et les lapins, et qu'il n'a pas d'effet défavorable sur la gestation ou le développement fœtal, ni sur le pouvoir de reproduction des descendants de rats traités. De plus, des études sur l'animal ont permis de constater que les interférons ne traversent pas la barrière placentaire.

Il a été mis en évidence que l'interféron exerçait des effets abortifs chez le singe rhésus (*Macaca mulatta*) à des doses de 90 et de 180 fois supérieures à la dose i.m. ou s.-c. de 2×10^6 UI/m². Bien que des avortements aient été observés dans tous les groupes posologiques ($7,5 \times 10^6$, 15×10^6 et 30×10^6 UI/kg), leur nombre n'était statistiquement significatif par rapport aux témoins que dans les groupes traités à dose moyenne et à dose élevée (correspondant à 90 et à 180 fois la dose i.m. ou s.-c. de 2×10^6 UI/m²).

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

L'interféron peut avoir un effet néfaste sur la fertilité. On a observé des anomalies du cycle menstruel dans des études sur l'emploi d'interféron chez des primates non humains. Des diminutions des concentrations sériques d'estradiol et de progestérone ont aussi été signalées chez des femmes traitées par interféron leucocytaire humain.

Aucune étude n'a été effectuée en vue de déterminer le pouvoir carcinogène de l'interféron alfa-2b.

Les études sur le pouvoir mutagène de l'interféron alfa-2b n'ont révélé aucun effet indésirable.

RÉFÉRENCES

1. Abrams, D. I. et P. A. Volberding. « Alpha interferon therapy of AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma », *Semin Oncol*, vol. 13, n° 3 (suppl. 2), 1986, p. 43-47. Actes du colloque des 11 et 12 avril 1986, Johns Island, Caroline du Sud.
2. Essai ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé sur le traitement à l'interféron alfa-2b chez des enfants atteints d'hépatite B chronique. 1992 – Données internes.
3. Bino T, Madar Z, Gertler A, Rosenberg H. « The kidney is the main site of interferon degradation ». *J Interferon Res* 1982;2(2):301-308.
4. Bocci V, Pacini A, Muscettola M, Pessina GP, Paulesu L, Bandinelli L. « The kidney is the main site of interferon catabolism ». *J Interferon Res* 1982;2(2):309-314.
5. Bonnem EM. « Alpha interferon: a look to the future ». *Invest New Drugs* 1987;5 Suppl:65-75.
6. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D, O'Reilly S, Wilson KS, Rubin S, et coll. « Randomized trial of interferon maintenance in Multiple Myeloma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ». *J Clin Oncol* 1995;13(9):2354-2360.
7. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et coll. « A. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial ». *N Engl J Med* 1989;321(22):1501-1506.
8. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et coll. « Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *N Engl J Med* 1989;321(22):1506-1510.
9. Doberauer C, Niederle N, Schuette J, Oehl S. « Effects of several interferons on hairy cells in diffusion chamber culture. 3rd Eur Conf Clin Oncol Cancer Nursing (ECCO 3) »; du 16 au 20 juin 1985; Stockholm (Suède). 1985. p.126.
10. Douglas JM, Eron LJ, Judson FN, Rogers M, Alder MB, Taylor E, et coll. « A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha-2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts ». *J Infect Dis* 1990;162(1):52-59.
11. Eron LJ, Judson F, Tucker S, Praver S, Mills J, Murphy K, et coll. « Interferon therapy for condylomata acuminata ». *N Engl J Med* 1986;315(17):1059-1064.
12. Faltynek CR, Branca AA, McCandless S, Baglioni C. « Characterization of an interferon receptor on human lymphoblastoid cells ». *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(11):3269-3273.

13. Finter NB. « Advances in interferon ». *Practitioner* 1982;226(1372):1729-34.
14. Flandrin G, Sigaux F, Castaigne S, Billard C, Degos L, Falcoff E. « La leucémie à tricholeucocytes: une indication privilégiée de l'interféron alfa ». *Médecine/Sciences* 1985;1(1): 36-40.
15. Friedman RM. « Interferons: a primer ». *New York Academic Press*; 1981. p. 18-24.
16. Gillespie D, Carter WA. « Species specificity of interferon ». *Tex Rep Biol Med* 1981-82;41:37-42.
17. Golomb H, Fefer A, Ratain M, Thompson J, Ozer H, Portlock C, et coll. « INTRON A, recombinant alfa-2 interferon (IFN), for the treatment of hairy cell leukemia (HCL) ». 21^e réunion annuelle de la Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.; du 19 au 21 mai 1985; Houston (Texas); 4: 225 (Abs). 1985.
18. Greenway HT, Cornell RC, Tanner DJ, Peets E, Bordin GM, Nagi C. « Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon ». *J Am Acad Derm* 15(3): 437-43, 1986.
19. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones B, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et coll. « Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon ». *N Engl J Med* 1986;315(25):1575-1578.
20. Jacobs AD, Champlin RE, Golde DW. « Recombinant alfa-2 interferon for hairy cell leukemia ». *Blood* 1985;65(44):1017-1020.
21. Jacobs AD, Naiem F, Champlin RE, Golde DW. « Toxicity and bone marrow response of patients with hairy cell leukemia treated with biosynthetic (recombinant) alfa-2 interferon ». *Blut* 1985;50(1):33-34.
22. Jacobs SJ, Sullivan LM, Salfi M, Grossberg H, Spiegel RJ, Leibowitz PJ, et coll. « Minimal antigenicity of INTRON A in human recipients demonstrated by three analytical methods ». *J Biol Response Mod* 1988;7(5):447-456.
23. Kauppila A, Cantell K, Janne O, Kokko E, Vihko R. « Serum sex steroid and peptide hormone concentrations, and endometrial estrogen and progestin receptor levels during administration of human leukocyte interferon ». *Int J Cancer* 1982;29(5):291-294.
24. Kirkwood JM et coll. « Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 ». *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
25. Knodell R, et coll. « Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis ». *Hepatology* 1981;1(5):431-435.

26. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. « Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy ». *Ann Intern Med* 1991;114:629-634.
27. Lane HC, Feinberg J, Davey V, Deyton L, Baseler M, Manischewitz J, et coll. « Anti-Retroviral effects of interferon- α in Aids-associated Kaposi's sarcoma ». *Lancet* 1988;26(8622):1218-1222.
28. Ludwig H, Cohen AM, Polliack A, Huber H, Nachbaur D, Senn HJ, et coll. « Interferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: Results of two multicenter randomized trials and summary of other studies ». *Ann Oncol* 1995;6(5):467-476.
29. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, Boccadoro M, Gernone A, Lauta VM, et coll. « Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy ». *New Engl J Med* 1990;322(20):1430-1434.
30. McCormick GC. « Literature review: transplacental barrier to interferon - animal studies ». Données internes, Service de pathologie et de toxicologie, 1983.
31. Metreau JM. « Results of long term interferon treatment in Non A Non B/C chronic active hepatitis. The French group for the study of NANB/C chronic hepatitis treatment ». *Gut* 1993;34 Suppl 2:112-113.
32. Morra E, Alimena G, Lazzarino M, Liberati AM, Montefusco E, Bernasconi P, et coll. « Evolving modalities of treatment with interferon alfa-2b for Ph1-positive chronic myelogenous leukaemia ». *Eur J Cancer* 1991;27 Suppl 4:14-17.
33. Niederle N, Moritz T, Kloke O, Wandl U, May D, Becker R, et coll. « Interferon alfa-2b in acute- and chronic-phase chronic myelogenous leukemia: Initial response and long-term results in 54 patients ». *Eur J Cancer* 1991;27 Suppl 4:7-14.
34. Perez V, Tanno H, Villamil F, Fay O. « Recombinant interferon alfa-2b following prednisone withdrawal in the treatment of chronic type B hepatitis ». *J Hepatol* 1990;11 Suppl 1:113-117.
35. Perrillo RP, Brunt EM. « Hepatic histologic and immunohistochemical changes in chronic hepatitis B after prolonged clearance of hepatitis B e antigen and hepatitis B surface antigen ». *Ann Intern Med* 1991;115(2):113-115.
36. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et coll. « A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B ». *N Engl J Med* 1990;323(5):295-301.

37. Poynard T, Bedossa P, Mathurin P, Naveau S, Delfraissy JF, Lemaigre G, et coll. « Efficacy of long term recombinant interferon-alfa in patients with chronic hepatitis C. A clinical, biological, histological and immunohistological study ». *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15(8-9):615-619.
38. Poynard T. et coll. « A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis ». *N Engl J Med* 1995;322(22):1457-1462.
39. Quesada JR, Reuben J. Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU. « Alfa interferon for induction of remission in hairy cell leukemia ». *N Engl J Med* 1984;310(1):15-18.
40. Ratain MJ, Golomb HM, Vardiman JW, Vokes EE, Jacobs RH, Daly K. « Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alfa 2 interferon ». *Blood* 1985;65(3):644-648.
41. Ratain MJ, Golomb HM, Vardiman JW, Westbrook CA, Barker C, Hooberman A, et coll. « Relapse after interferon alfa-2b therapy for hairy-cell leukemia: analysis of prognostic variables ». *J Clin Oncol* 1988;6(11):1714-1721.
42. Raziuddin A, Sarkar FH, Dutkowski R, Shulman L, Ruddle FH, Gupta SL. « Receptors of human alfa and beta interferon but not for gamma interferon are specified by human chromosome 21 ». *Proc Nat Acad Sci USA* 1984;81(17):5504-5508. 1984.
43. Reichard O et coll. « High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with Interferon-2b for 60 weeks ». *Hepatology* 1994;19(2):280-285.
44. Reichard O. et coll. « Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment ». *Hepatology* 1995;21(4):918-922.
45. Salmon SE. « Interferons in oncology ». *Ariz Med* 1985;42(3):160-162.
46. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage M, et coll. « Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma ». *N Engl J Med* 1993;329(22):1608-1614.
47. Spiegel RJ. « Clinical overview of alpha interferon ». *Cancer* 1987;59 Suppl 3:626-631.
48. Spiegel RJ, Jacobs SL, Treuhaff MW. « Anti-interferon antibodies to interferon- α_{2b} : Results of comparative assays and clinical perspective ». *J Interferon Res* 1989;9 Suppl 1: 517-524.
49. Spiegel RJ, Spiceland JR, Jacobs SL, Oden EM. « Low incidence of serum neutralizing factors in patients receiving recombinant alfa-2b interferon (INTRON A) ». *Am J Medicine* 1986;80(2): 223-228.

50. Streuli M, Nagata S, Weissmann C. « At least three human type alpha interferons: Structure of alfa-2 ». *Science* 1980;209(4463):1343-1347.
51. Taylor-Papadimitriou J, Shearer M, Balkwill FR, Fantes KH. « Effects of HuIFN-alfa 2 and HuIFN-alfa (Namalwa) on breast cancer cells grown in culture and as xenografts in the nude mouse ». *J Interferon Res* 1982;2(4):479-491.
52. Thompson JA, Brady J, Kidd P, Fefer A. « Recombinant alfa-2 interferon in the treatment of hairy cell leukemia ». *Cancer Treat Rep* 1985;69(7-8):791-793.
53. Ueda K, Tsurimoto T, Nagahata T, Chisaka O, Matsubara K. « An in vitro system for screening antihepatitis B virus drugs ». *Virology* 1989;169(1):213-216, 1989.
54. Vance JC, Bart BJ, Hansen RC, Reichman RC, McEwen C, Hatch KD, et coll. « Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris ». *Arch Dermatol* 1986;122(3):272-277.
55. Volberding PA, Mitsuyasu RT, Golando JP, Spiegel RJ. « Treatment of Kaposi's sarcoma with interferon alfa-2b (INTRON A) ». *Cancer* 1987;59 Suppl 3:620-625.
56. Welander C, et coll. « In vitro synergistic effects of recombinant human interferon alfa-2 (IFN-alfa2) and doxorubicin on human tumor cell lines ». Conférence de l'ASCO, tirés à part, vol. 42, 1983.
57. Welander CE, Homesley HD, Smiles KA, Peets EA. « Intralesional interferon alfa-2b for the treatment of genital warts ». *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):348-354.
58. Westin J, Rodjer S, Turesson I, Cortelezzi A, Hjorth M, Zador G, et coll. « Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study ». *Br J Haematol* 1995;89:561-568.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **INTRON A®**
interféron alfa-2b

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'INTRON A® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'INTRON A®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser INTRON A® (interféron alfa-2b), lisez bien les renseignements apparaissant ci-dessous et respectez les instructions qui vous sont données.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

INTRON A® peut être utilisé pour traiter les maladies suivantes :

- Hépatite C chronique;
- Hépatite B chronique active;
- Leucémie myéloïde chronique (LMC) et thrombocytose associée à la LMC;
- Myélome multiple;
- Lymphome non hodgkinien;
- Mélanome malin;
- Sarcome de Kaposi lié au sida;
- Leucémie à tricholeucocytes;
- Épithélioma basocellulaire;
- Condylome acuminé.

Les effets de ce médicament :

Les interférons font partie des nombreuses substances produites en réponse à la présence de cellules ennemies. Non seulement ils « interfèrent » avec les corps étrangers qui peuvent causer une infection, mais ils préviennent aussi la croissance et la propagation d'autres cellules malades, incluant certains types de cellules cancéreuses. INTRON A® est une version synthétique de ces substances fabriquée par l'homme.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes hypersensible (allergique) aux interférons en général, à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'une des composantes du contenant.
- Si vous êtes atteint d'une maladie rénale grave.
- Si vous êtes atteint d'une hépatite auto-immune (hépatite causée par votre système immunitaire attaquant votre foie) ou d'une maladie du foie instable (jaunissement de la peau et des yeux, gonflement de l'abdomen).

L'ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient médicamenteux est l'interféron alfa-2b.

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la Partie I de la monographie du produit. Vous pouvez aussi consulter l'emballage d'INTRON A®.

La présentation :

- Poudre lyophilisée avec diluant;
- Solution prête à l'emploi;

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser INTRON A®, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien si vous :

- présentez un trouble infectieux;
- avez eu une crise cardiaque ou avez un problème cardiaque;
- avez des problèmes aux reins;
- avez des problèmes au foie;
- avez des problèmes nerveux ou mentaux (tels que la dépression);
- avez reçu une greffe d'organe;
- avez une maladie de la thyroïde;
- avez des problèmes de système immunitaire;
- êtes diabétique ou avez une tension artérielle élevée (votre médecin peut vous demander de passer régulièrement un examen ophtalmologique);
- avez des taux élevés de lipides dans le sang (tels que les triglycérides ou le cholestérol);
- êtes atteint de psoriasis ou de sarcoïdose;
- présentez des symptômes de colite (douleurs abdominales, diarrhée sanglante, fièvre);
- présentez des symptômes au niveau des voies respiratoires (fièvre, toux, dyspnée);
- prenez l'herbe médicinale chinoise *shosaikoto* (aussi appelée *Xiao-Chai-Hu-Tang*);
- avez des antécédents de toxicomanie (alcool ou autres drogues);
- pensez être enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez. Si on vous a prescrit INTRON A® en concomitance avec la ribavirine : la ribavirine peut causer de graves anomalies congénitales ou la mort fœtale. Par conséquent, les patients des deux sexes doivent utiliser une méthode de contraception efficace si une grossesse risque de survenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec INTRON A® comprennent les suivants :

- médicaments anticancéreux.

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez SEBIVO® (telbivudine) pour traiter l'hépatite B chronique, car ce médicament pris en concomitance avec INTRON A® peut augmenter le risque d'apparition de neuropathie périphérique (engourdissement, faiblesse, picotements et/ou sensation de brûlure ou douleur dans les bras et/ou les jambes). L'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Si vous utilisez la solution INTRON A® prête à l'emploi en fioles, reportez-vous à la section *Administration de la solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine)*.

Administration de la poudre lyophilisée INTRON A®

Pour préparer la solution INTRON A® :

1. À l'aide d'un crayon ou d'un stylo, inscrivez, à l'endroit prévu à cette fin sur l'étiquette de la fiole, la date limite d'utilisation de la solution. Reportez-vous à la section *Comment conserver le médicament* pour connaître la période pendant laquelle vous pouvez conserver la solution avant de la jeter. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.
2. Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon, rincez-les, puis séchez-les à l'aide d'une serviette.
3. Enlevez le capuchon de plastique du flacon de diluant et de la fiole de poudre lyophilisée INTRON A® en laissant les bouchons de caoutchouc et les bagues d'aluminium en place.
4. Nettoyez les bouchons de caoutchouc du flacon et de la fiole à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Votre médecin vous indiquera le format de la seringue et le calibre de l'aiguille que vous devrez employer, ainsi que la quantité de diluant que vous devrez ajouter à la poudre lyophilisée INTRON A® pour préparer la solution injectable.
5. Enlevez la gaine qui protège l'aiguille et tirez sur le piston afin d'introduire dans la seringue une quantité d'air équivalente à la quantité de diluant qui doit être ajoutée à la poudre.
6. Tenez le flacon de diluant bien droit sans toucher avec vos mains la partie supérieure du flacon que vous venez de nettoyer.
7. Faites pénétrer l'aiguille dans le flacon de diluant et injectez-y l'air de la seringue.
8. Retournez ensuite le flacon et assurez-vous que la pointe de l'aiguille est plongée dans le liquide.

9. Tirez sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'elle contienne exactement la quantité de diluant qu'il vous faut ajouter à la poudre INTRON A® et qui vous a été indiquée par votre médecin. Les graduations apparaissant sur le corps de la seringue indiquent quel volume de diluant vous avez prélevé. Retirez l'aiguille du flacon de diluant. Tapotez délicatement la seringue pour enlever les bulles d'air. Poussez doucement sur le piston pour expulser l'air de la seringue.
10. Pour préparer la solution INTRON A®, faites pénétrer l'aiguille dans la fiole d'INTRON A® en perforant le bouchon de caoutchouc, puis appuyez délicatement la pointe de l'aiguille sur le côté de la fiole.
11. Injectez doucement le diluant en dirigeant le jet de liquide sur le côté de la fiole afin d'éviter la formation de bulles d'air.
12. **Ne dirigez pas le jet vers la poudre blanche** au fond de la fiole.
13. Retirez l'aiguille de la fiole, remettez la gaine destinée à protéger l'aiguille et déposez la seringue sur une surface plane.
14. Faites tourner la fiole d'INTRON A® doucement jusqu'à ce que la poudre blanche soit complètement dissoute. **N'agitez pas la fiole.**
15. Si des bulles d'air se forment, laissez reposer la solution jusqu'à ce que toutes les bulles soient remontées à la surface de la solution et aient disparu avant d'y prélever la dose à injecter. La solution reconstituée est limpide et incolore ou jaune pâle.

Reportez-vous à la section *Administration d'INTRON A®* pour connaître les directives d'administration du médicament.

Administration de la solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine)

1. À l'aide d'un crayon ou d'un stylo, inscrivez, à l'endroit prévu à cette fin sur l'étiquette de la fiole, la date limite d'utilisation de la solution. Reportez-vous à la section *Comment conserver le médicament* pour connaître la période pendant laquelle vous pouvez conserver la solution avant de la jeter.
2. Assurez-vous que la solution n'a pas changé de couleur, qu'elle n'est pas brouillée et que la date de péremption n'est pas échu.
3. Laissez reposer la fiole à la température ambiante pendant 10 minutes. Ne l'agitez pas.
4. Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon, rincez-les, puis séchez-les à l'aide d'une serviette.
5. Enlevez le capuchon de plastique du flacon en laissant les bouchons de caoutchouc et les bagues d'aluminium en place.

Reportez-vous à la section *Administration d'INTRON A®* pour connaître les directives d'administration du médicament.

Administration d'INTRON A®

Préparation de la seringue d'INTRON A®



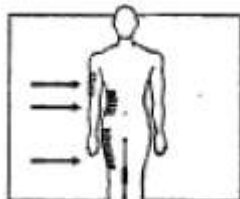
- Nettoyez le capuchon de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool.
- Si la seringue est fendillée ou si l'aiguille est courbée, déposez-les dans un contenant à rebuts.
- Enlevez la gaine qui protège l'aiguille en tirant en ligne droite. Remplissez la seringue d'air en tirant le piston jusqu'au volume d'INTRON A® à prélever.
- La fiole d'INTRON A® reposant sur une surface plane, faites pénétrer l'aiguille dans la fiole en perforant le bouchon de caoutchouc et injectez l'air dans la fiole.
- Retournez la fiole en vous assurant que la pointe de l'aiguille est plongée dans la solution.
- Tirez le piston pour aspirer lentement la quantité prescrite de solution INTRON A® dans la seringue. Vérifiez que vous avez bien prélevé la quantité de solution qui vous a été prescrite. (**Remarque :** Il est possible de prélever une quantité d'INTRON A® supérieure à la dose prescrite. Ne prélevez que le volume nécessaire.)
- Retirez l'aiguille de la fiole. Laissez l'aiguille pointée vers le haut; n'y touchez pas. Tapotez légèrement la seringue pour éliminer toute bulle d'air. Poussez doucement sur le piston pour expulser l'air qui se trouve à l'extrémité de la seringue.
- Remplacez la gaine protectrice sur l'aiguille, puis déposez la seringue sur une surface plane et propre.

Choix du lieu d'injection pour une injection sous-cutanée

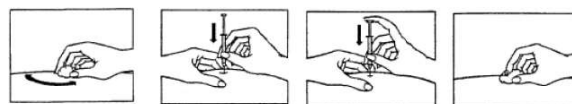
- Ne choisissez pas un endroit où la peau est rouge ou irritée.
- Ne vous piquez pas au même endroit plus d'une fois toutes les 6 ou 7 semaines.

Endroits où injecter le médicament :

Les cuisses, la région supérieure externe du bras, la région abdominale, à l'exception du nombril, et sous la taille.



Préparation du point d'injection



- D'un mouvement circulaire, nettoyez le lieu d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool (pendant environ 10 secondes) et laissez sécher (6).
- Enlevez la gaine protectrice de l'aiguille.
- Tenez le corps de la seringue comme un crayon, entre le pouce et l'index.
- De l'autre main, pincez la peau à l'endroit où l'injection sera faite.
- Tenez la seringue à un angle de 45 à 90° au-dessus du lieu d'injection, la pointe de l'aiguille à une distance de 5 cm (2 po) environ de la peau. Insérez l'aiguille d'un coup sec, comme si vous lanciez une fléchette. L'aiguille doit s'enfoncer entièrement dans la peau ou au moins aux trois quarts (7).
- Tirez le piston de la seringue d'environ 0,8 cm (¼ po). Si du sang pénètre dans la seringue, n'injectez pas la solution. Retirez l'aiguille et jetez la seringue et l'aiguille. Préparez une nouvelle seringue et faites l'injection à un autre endroit. S'il n'y a pas de sang dans la seringue, enfoncez lentement le piston pour injecter la solution INTRON A® (8).
- Après l'injection du médicament, retirez l'aiguille. Appliquez un tampon imbibé d'alcool à l'endroit de l'injection pendant quelques secondes sans toutefois exercer de pression (9).
- Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

Le nettoyage

- Ne remplacez pas la gaine de protection sur l'aiguille.
- Déposez la seringue vide et son aiguille dans un contenant conçu à cette fin. Demandez à votre pharmacien ou à votre infirmière de vous indiquer la façon appropriée de jeter les seringues et les aiguilles.

Injection intramusculaire :

- Vous pouvez vous injecter le médicament par voie intramusculaire, à condition que votre médecin vous ait montré comment procéder.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le Service d'urgence d'un hôpital ou le centre anti-poison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous vous administrez vous-même le médicament ou si vous êtes la personne qui l'administre, injectez la dose recommandée dès que vous vous en rappelez et continuez le traitement comme

d'habitude. N'injectez pas une double dose pour compenser la dose oubliée. Si vous devez injecter ce médicament chaque jour et avez accidentellement oublié la dose complète de la journée, poursuivez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien au besoin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, INTRON A® peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Bien que ces effets indésirables ne surviennent pas dans tous les cas, ils peuvent nécessiter des soins médicaux.

Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous présentez une réaction allergique sévère (notamment l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou à respirer; une respiration sifflante, de l'urticaire ou un évanouissement). Des cas d'hypersensibilité aiguë ont été signalés.

Les effets secondaires le plus souvent signalés, surtout au début du traitement avec INTRON A®, étaient la fièvre, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires et les frissons (symptômes ressemblant à ceux de la grippe). Votre médecin peut recommander que vous preniez de l'acétaminophène si ces symptômes apparaissent. La fièvre et la fatigue étaient liées à la dose et ont cessé dans les 72 heures qui ont suivi l'interruption ou l'arrêt du traitement. Bien que la fièvre puisse être liée à ces symptômes « pseudogrippaux », d'autres causes de fièvre persistante doivent être exclues.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

- Douleur à la poitrine ou toux persistante et grave
- Fréquence cardiaque irrégulière ou rapide
- Difficulté à respirer (incluant le souffle court)
- Confusion
- Altération de l'état mental
- Sentiment de dépression ou désir de se causer du tort (idées suicidaires ou tentatives de suicide)
- Hallucinations
- Changement de comportement ou comportement agressif (parfois envers les autres)
- Nervosité ou agitation
- Engourdissement ou sensation de picotement ou douleur aux mains ou aux pieds
- Étourdissements
- Altération de la conscience ou perte de conscience
- Convulsion (« crise d'épilepsie »)
- Difficulté à dormir, à penser, à se concentrer ou à rester alerte
- Douleurs à l'estomac ou crampes intenses
- Sang ou caillots dans les selles (ou selles noires ou visqueuses)
- Fièvre ou frissons commençant après quelques semaines de traitement

- Nausées et vomissements
- Diarrhée ou constipation
- Saignement de nez grave
- Teint cireux
- Douleur au bas du dos ou sur le côté
- Douleur musculaire ou articulaire (parfois intense)
- Difficulté ou incapacité à uriner
- Sentiment de fatigue (faible activité de la thyroïde)
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Trouble des yeux ou de la vue ou problème ou perte auditive
- Saignement des gencives (périodontique) ou troubles dentaires
- Perte d'appétit ou altération du goût
- Rougeur de la peau ou des muqueuses grave ou douloureuse

Votre médecin vous fera passer des analyses de sang pour s'assurer que vos taux de globules blancs (cellules qui combattent l'infection), de globules rouges (cellules qui transportent l'oxygène) et de plaquettes (cellules qui assurent la coagulation du sang) et les autres valeurs de laboratoire sont acceptables.

Communiquez avec votre médecin dès que possible si vous présentez les effets secondaires suivants (des soins médicaux pourraient être nécessaires) :

Effets secondaires très souvent signalés (chez au moins 1 patient sur 10) :

Douleur, enflure et rougeur ou lésion de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, altération de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhée, nausées (sensation d'être malade), infection virale, dépression, labilité émotionnelle, insomnie, anxiété, maux de gorge et douleur à la déglutition, fatigue, frissons, fièvre, réaction pseudogrippale, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissements, irritabilité, faiblesse, sautes d'humeur, toux (parfois grave), essoufflements, picotements, sécheresse de la peau, éruptions cutanées, douleurs musculaires soudaines et intenses, douleurs articulaires, douleur musculosquelettique, changements des valeurs des analyses sanguines de laboratoire, incluant une réduction de la numération des globules blancs.

Effets secondaires souvent signalés (chez au moins 1 patient sur 100, mais chez moins de 1 patient sur 10) :

Soif, déshydratation, tension artérielle élevée, migraines, enflure des glandes, rougeur du visage, troubles menstruels, baisse du désir sexuel, troubles vaginaux, douleur aux seins, douleur aux testicules, troubles de la thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, rougeur ou douleur de la bouche ou de la langue, douleur aux dents ou affections dentaires, herpès simplex (boutons de fièvre), altération du goût, maux d'estomac, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (troubles hépatiques, parfois graves), selles trop liquides, incontinence nocturne chez les enfants, inflammation des sinus, bronchite, douleur aux yeux, troubles des conduits lacrymaux, conjonctivite (conjonctivite à bacille de Weeks), agitation, somnolence, somnambulisme, troubles comportementaux,

nervosité, nez bouché ou écoulement nasal, étournelements, souffle rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymoses (« bleus »), doigts et orteils très sensibles au froid, troubles de la peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravé), augmentation de la sudation, augmentation du besoin d'uriner, légers mouvements de tremblement, diminution de la sensibilité au toucher, arthrite.

Effets secondaires rarement signalés (au moins 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1 000) :

Pneumonie et apparition ou aggravation d'une hypertension artérielle dans les poumons (hypertension artérielle pulmonaire)

Effets secondaires très rarement signalés (moins de 1 patient sur 10 000) :

Faible tension artérielle, visage boursoufflé, diabète, crampes dans les jambes, douleurs au dos, troubles rénaux, lésions de nerfs, saignement des gencives, anémie aplasique. Une érythroblastopénie chronique acquise, c'est-à-dire la réduction ou l'arrêt de la production de globules rouges par l'organisme, a été signalée. Cet état entraîne une anémie grave, dont les symptômes comprennent une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Très rarement, une sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur aux articulations et une enflure des articulations, des lésions de la peau et une enflure des glandes) a été signalée. Une perte de connaissance est survenue très rarement, surtout chez les patients âgés recevant des doses élevées. Des cas d'accident vasculaire cérébral ont été signalés.

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (trouble inflammatoire auto-immun touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière), des pensées meurtrières à propos des autres et la perte de vision ont été associés à l'utilisation d'INTRON A®.

D'autres effets secondaires non énumérés ici peuvent aussi survenir chez certains patients. Si certains des effets secondaires deviennent graves ou si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'INTRON A®, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Poudre lyophilisée INTRON A®

La poudre lyophilisée INTRON A® non diluée^a doit être réfrigérée à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Aux fins de transport, le produit non reconstitué peut se conserver à la

température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 semaines au maximum avant son utilisation. S'il n'est pas reconstitué au cours de cette période, il ne peut être remis au réfrigérateur dans l'espoir d'en prolonger la durée de conservation et doit être jeté.

Après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables, la solution ainsi obtenue doit être limpide et incolore ou jaune pâle. Elle doit être utilisée immédiatement; bien que ce ne soit pas recommandé, on peut la conserver pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C.

Toute portion inutilisée doit être jetée.

Ne pas congeler INTRON A®.

Solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine)

- Fioles de 10 millions d'UI : Une fois que la fiole est entamée, toute solution non utilisée demeure stable pendant 7 jours au maximum lorsqu'elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C.
- Fioles de 18 et de 25 millions d'UI : Une fois que la fiole est entamée, la solution demeure stable pendant 4 semaines au maximum lorsqu'elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C. Jeter toute solution non utilisée après 4 semaines.

Aux fins de transport, la solution peut se conserver à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 7 jours au maximum avant son utilisation. La solution INTRON A® prête à l'emploi (sans albumine humaine) peut être remise au réfrigérateur en tout temps au cours de cette période. Cependant, si le produit n'est pas utilisé après 7 jours, il ne peut être remis au réfrigérateur dans l'espoir d'en prolonger la durée de conservation et doit être jeté.

La solution injectable INTRON A® est limpide et incolore.

Ne pas congeler INTRON A®. **Il est déconseillé de congeler les seringues renfermant le médicament.**

Toujours vérifier la date de péremption; ne jamais utiliser le produit après cette date.

^a C'est-à-dire qu'aucun liquide (diluante) n'a été ajouté à la poudre.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'INTRON A[®] :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à INTRON A[®], veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

[®] Marque déposée de MSD International Holdings GmbH, utilisée sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Dernière révision : le 5 juillet 2019