

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **VICTRELIS TRIPLE™**

VICTRELIS™  
bocéprévir, capsules à 200 mg  
Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)

PLUS

PEGETRON®  
ribavirine, capsules à 200 mg  
Antiviral

plus

interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable) en dispositif d'administration unidose

REDIPEN®

80 µg/0,5 mL

100 µg/0,5 mL

120 µg/0,5 mL

150 µg/0,5 mL, après reconstitution

Modulateur des réactions biologiques

**REMARQUE : CES PRODUITS NE PEUVENT ÊTRE UTILISÉS À D'AUTRES FINS QUE CELLES DÉCRITES. AUCUN DES PRODUITS CONTENUS DANS VICTRELIS TRIPLE™ NE DOIT ÊTRE UTILISÉ EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION POUR DES RAISONS AUTRES QUE CELLES INDIQUÉES DANS CE DOCUMENT. LES RENSEIGNEMENTS CONTENUS DANS CETTE MONOGRAPHIE PORTENT UNIQUEMENT SUR L'UTILISATION DE CES PRODUITS. POUR OBTENIR PLUS DE DÉTAILS CONCERNANT L'UTILISATION DE CHACUN DES COMPOSANTS DU MÉDICAMENT LORSQU'ILS SONT PRESCRITS SÉPARÉMENT POUR UN USAGE AUTRE QUE LEUR ADMINISTRATION CONCOMITANTE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC), IL CONVIENT DE CONSULTER LES MONOGRAPHIES RESPECTIVES DE CES PRODUITS.**

#### **Merck Canada Inc.**

16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC Canada H9H 4M7  
<http://www.merck.ca>

Date de préparation :  
Le 4 novembre 2011

**Numéro de la demande : 142814**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	7
EFFETS INDÉSIRABLES .....	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	40
SURDOSAGE .....	47
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	48
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	55
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	55
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	56
<b>PART II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>58</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	58
ÉTUDES CLINIQUES .....	59
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	71
MICROBIOLOGIE .....	83
TOXICOLOGIE .....	86
BIBLIOGRAPHIE .....	95
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>97</b>

## VICTRELIS TRIPLE™

bocéprévir, ribavirine et interféron alfa-2b péguylé

### 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 <sup>a</sup>
bocéprévir : orale	capsules / 200 mg	lactose monohydraté
ribavirine : orale	capsules / 200 mg	lactose monohydraté
interféron alfa-2b péguylé : sous-cutanée	Poudre pour solution injectable en dispositif d'administration unidose REDIPEN® / 80 µg/0,5 mL 100 µg/0,5 mL 120 µg/0,5 mL 150 µg/0,5 mL	aucun

a : Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

#### DESCRIPTION

VICTRELIS TRIPLE™ est la combinaison de VICTRELIS™ (bocéprévir [BOC]), de PEGETRON® (ribavirine [RBV]) et de l'interféron alfa-2b (IFN $\alpha$ -2b) péguylé, offerte plus précisément sous forme de capsules de bocéprévir, de capsules de ribavirine et d'une poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé.

#### VICTRELIS™

**Capsules de bocéprévir :** Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC).

Le bocéprévir est composé d'un mélange de deux diastéréoisomères en quantités égales; l'un d'eux, le SCH 534128 (isomère-S), est pharmacologiquement actif alors que l'autre, le SCH 534129 (isomère-R), est inactif.

#### PEGETRON®

**Capsules de ribavirine :** La ribavirine est un analogue de synthèse des nucléosides qui exerce une action *in vitro* contre certains virus à ARN et à ADN.

**Poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé :** L'interféron alfa-2b péguylé renferme une forme modifiée d'interféron alfa-2b recombinant, obtenue par conjugaison covalente avec une chaîne de monométhoxypolyéthylène glycol (PEG, poids moléculaire moyen de 12 000 daltons). L'interféron alfa-2b péguylé est un modulateur des réactions biologiques.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VICTRELIS TRIPLE™ (bocéprévir, ribavirine et interféron alfa-2b péguylé) est indiqué pour : le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (18 ans et plus) atteints d'une hépatopathie compensée, y compris une cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique.

Cette indication repose sur les données tirées de deux études cliniques de phase 3 réalisées avec VICTRELIS™ en association avec l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine : l'étude SPRINT-2 menée chez des patients n'ayant jamais été traités et l'étude RESPOND-2 menée chez des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique. Les patients n'ayant pas répondu à leur traitement antérieur (réponse nulle définie par une réduction inférieure à 2,0 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC à la semaine 12) ont été exclus de l'étude RESPOND-2. Cependant, les résultats des études de phase 3 comprenaient une analyse a posteriori réalisée dans une population comparable à celle des patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (population définie par une faible réponse à l'interféron à la semaine 4 [réduction inférieure à 1,0 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC]) (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Le traitement avec VICTRELIS TRIPLE™ doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte des aspects suivants :

- L'efficacité de VICTRELIS TRIPLE™ n'a pas été évaluée chez les patients ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement incluant VICTRELIS™ ou d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC.
- Les patients démontrant une faible réponse à l'interféron traités au moyen de VICTRELIS TRIPLE™ présentaient un taux plus faible de réponse virologique soutenue (RVS) et un taux plus élevé de substitutions associées à une résistance en cas d'échec du traitement, comparativement aux patients ayant montré une meilleure réponse à PEGETRON® (IFNα-2b péguylé/RBV) (voir **ÉTUDES CLINIQUES** et **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les études cliniques réalisées avec VICTRELIS TRIPLE™ ne comptaient qu'un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus. Avant de prescrire VICTRELIS TRIPLE™ chez les personnes âgées, il faut tenir compte du ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Enfants (< 18 ans)**

Aucune donnée n'est disponible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## CONTRE-INDICATIONS

VICTRELIS TRIPLE™ est contre-indiqué dans les cas suivants :

chez les patients présentant une hypersensibilité connue au bocéprévir, à la ribavirine, aux interférons, ou à tout ingrédient entrant dans la composition des capsules ou de la poudre pour solution injectable. Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients;

chez les patients atteints d'hépatite auto-immune ou ayant des antécédents de maladie auto-immune;

chez les patients qui présentent une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [classes B et C]);

chez les femmes enceintes ou chez les hommes dont la partenaire est enceinte. On doit exercer une grande prudence pour éviter que les femmes qui suivent un traitement par VICTRELIS TRIPLE™, ou dont le partenaire suit un tel traitement, ne deviennent enceintes. Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ ne doit être instauré que si un résultat négatif au test de grossesse a été obtenu depuis peu. Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas recevoir de traitement par VICTRELIS TRIPLE™ à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chacun des partenaires) pendant toute la durée du traitement et durant les six mois qui suivent la fin du traitement par VICTRELIS TRIPLE™ (soit une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine). On a en effet découvert que la ribavirine avait des effets tératogènes ou embryocides importants chez toutes les espèces animales pour lesquelles on avait effectué des études rigoureuses à ce chapitre. Ces effets sont survenus à la suite de l'administration de doses aussi faibles qu'un vingtième de la dose recommandée chez l'humain de ribavirine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);

chez les patients qui présentent une affection mentale grave ou des antécédents de trouble mental grave;

chez les patients qui présentent une anomalie fonctionnelle thyroïdienne réfractaire à la pharmacothérapie;

chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (dont la clairance de la créatinine se chiffre à moins de 50 mL/min);

chez les épileptiques;

conjointement avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger (indice thérapeutique étroit); le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**);

conjointement avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 et qui sont susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de son efficacité; le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

**Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués avec le bocéprévir**

<b>Classe thérapeutique/Nom du médicament</b>	<b>Répercussions cliniques</b>
<b>Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques</b> Alfuzosine	Des concentrations accrues d'alfuzosine peuvent causer une hypotension.
<b>Antiarythmiques</b> amiodarone, propafénone, quinidine	Peuvent provoquer des effets indésirables graves ou mettant la vie du patient en danger.
<b>Anticonvulsivants</b> carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Peuvent causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Antimycobactériens</b> Rifampine	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Dérivés de l'ergot</b> dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Peuvent causer un ergotisme aigu caractérisé par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
<b>Régulateurs de la motilité gastro-intestinale</b> cisapride <sup>a</sup>	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Herbes médicinales</b> Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b> lovastatine, simvastatine	Peuvent causer une myopathie, incluant une rhabdomyolyse.
<b>Neuroleptiques</b> Pimozide	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Contraceptifs oraux</b> Drospirénone	Peut provoquer une hyperkaliémie.
<b>Inhibiteurs de la PDE-5</b> sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Peuvent accroître le risque d'effets indésirables reliés aux inhibiteurs de la PDE-5, tels les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope.
<b>Antihistaminiques de deuxième génération</b> astémizole <sup>a</sup> , terfénadine <sup>a</sup>	Peuvent provoquer des arythmies cardiaques.
<b>Sédatifs/Hypnotiques</b> midazolam (administration orale), triazolam (administration orale)	Peuvent provoquer une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.

a : Veuillez noter que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts sur le marché canadien.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, déclenchent ou aggravent des troubles neuropsychiatriques, autoimmuns, ischémiques ou infectieux pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals. 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 tous les cas, l'arrêt du traitement entraîne leur disparition.

Des effets psychiatriques fatals ou menaçant la vie, notamment des dépressions graves, des comportements suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide et suicide), des psychoses accompagnées d'hallucinations et des comportements agressifs, parfois dirigés vers les autres, ont été signalés chez certains patients présentant ou non des antécédents de troubles psychiatriques pendant un traitement d'association par la ribavirine et l'interféron alfa-2b péguylé ou par la ribavirine et l'interféron alfa-2b et pendant le suivi (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). D'autres effets sur le système nerveux central (SNC), se manifestant entre autres par de la confusion et d'autres altérations de l'état mental, ont été observés lors des traitements par des interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé.

On doit donc faire preuve d'une grande prudence quand on prescrit le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ à des patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et qui mentionnent avoir souffert de dépression grave. Si des troubles psychiatriques ou des effets indésirables touchant le SNC surviennent en cours de traitement, notamment la dépression clinique, il est recommandé de surveiller étroitement les patients durant le traitement et la période de suivi de six mois, en gardant à l'esprit la gravité éventuelle de tels effets. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la gravité potentielle de ces effets indésirables. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il faut abandonner l'emploi de VICTRELIS TRIPLE™.

### Généralités

On ne doit pas administrer VICTRELIS TRIPLE™ aux patients qui ont de graves maladies débilitantes.

Des études cliniques indiquent que l'utilisation de ribavirine en monothérapie n'est pas efficace et que la ribavirine ne doit pas être utilisée seule. L'efficacité et l'innocuité de la ribavirine ont été évaluées dans un seul contexte : en association avec de l'interféron alfa-2b péguylé et en association avec de l'interféron alfa-2b péguylé et VICTRELIS™.

VICTRELIS TRIPLE™ peut causer des effets indésirables modérés ou graves qui nécessiteront une réduction de la dose ou la suspension temporaire du traitement par la ribavirine ou l'interféron alfa-2b péguylé, ou par les deux médicaments à la fois. En général, ces mesures permettent de corriger ces effets indésirables, mais il faut parfois abandonner complètement le traitement. Des lignes directrices d'ajustement posologique plus rigoureuses s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine**

Les effets de VICTRELIS TRIPLE™ sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, certains des effets indésirables rapportés peuvent altérer, chez certains patients, la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Il faut informer les patients des effets suivants rapportés : fatigue, somnolence, confusion, étourdissements, syncope, fluctuations de la tension artérielle et vision brouillée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Des études types de carcinogénicité ont été réalisées chez des rongeurs qui n'étaient que faiblement exposés à la ribavirine comparativement aux humains en contexte de traitement (facteur de 0,1 chez le rat et de 1 chez la souris); elles n'ont pas mis en évidence la tumorigénicité de cette substance. De plus, lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines ayant pour modèle la souris hétérozygote p53 (+/-), la ribavirine n'a pas entraîné la formation de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (facteur d'exposition plasmatique par rapport à celui de l'homme d'environ 2,5). La ribavirine ne s'est pas révélée carcinogène lorsqu'elle a été administrée durant deux ans à des rats à raison de doses pouvant atteindre 40 mg/kg (la dose correspondante chez l'humain est estimée à 5,71 mg/kg, ajustée en fonction de l'aire de la surface corporelle d'un adulte pesant 60 kg). Bien que ces études ne suggèrent pas que la ribavirine puisse avoir un pouvoir carcinogène chez l'humain, la dose susmentionnée était inférieure à la dose maximale tolérée. Par conséquent, l'étude de deux ans ne permet pas de déterminer avec exactitude le pouvoir carcinogène de la ribavirine. La ribavirine doit donc être considérée comme étant possiblement carcinogène.

La ribavirine a fait preuve d'effets génotoxiques et mutagènes dans certaines études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Des études ont révélé que la ribavirine n'exerce aucun effet oncogène chez la souris gavée de doses pouvant atteindre 75 mg/kg/jour, ni chez le rat gavé de doses pouvant aller jusqu'à 40 mg/kg/jour (voir **TOXICOLOGIE**).

Voir aussi la section **TOXICOLOGIE** pour connaître les données sur les animaux.

### **Système 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 consécutivement à l'emploi d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). VICTRELIS TRIPLE™ 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. Comme c'est le cas pour tous les interférons alpha, l'administration de l'interféron alfa-2b péguylé exige une surveillance étroite du patient si celui-ci a des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde, d'arythmies cardiaques, s'il est atteint d'arythmies ou l'a déjà été. En présence d'anomalie cardiaque, la réalisation d'une électrocardiographie avant et pendant le traitement est recommandée. Les arythmies cardiaques (surtout supraventriculaires) répondent habituellement au traitement antiarythmique classique mais peuvent commander l'abandon du traitement par VICTRELIS TRIPLE™. Dans de rares cas, une cardiomyopathie, qui peut être réversible lorsque le traitement à l'interféron alpha est arrêté, a été signalée chez des patients sans manifestation antérieure de maladie cardiaque.

Un cas de thrombose veineuse profonde a été signalé dans le cadre d'une étude clinique sur la reprise du traitement menée chez des patients qui avaient déjà connu l'échec d'un traitement associatif composé d'interféron et de ribavirine.

### **Hydratation**

Il importe de maintenir une bonne hydratation des patients au cours du traitement par VICTRELIS TRIPLE™, une hypotension liée à une déplétion hydrique ayant été observée dans certains cas au cours du traitement par des interférons alpha. 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 l'interféron alfa-2b péguylé. 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 péguylé en concomitance. De plus, la sécheresse de la bouche pourrait nuire à l'état des dents et des muqueuses buccales durant un traitement à long terme à la ribavirine en concomitance avec l'interféron alfa-2b péguylé. 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 la suite.

### **Oreilles/nez/gorge**

Des troubles auditifs et des cas de perte auditive ont été signalés à la suite de l'emploi d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé.

### **Fonction endocrinienne et métabolisme**

#### **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 par l'interféron alfa-2b péguylé. La glycémie des patients symptomatiques doit faire l'objet d'un suivi. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses de la médication antidiabétique chez les patients atteints de diabète sucré.

#### **Hypertriglycéridémie**

Des cas d'hypertriglycéridémie ou d'aggravation, parfois marquée, d'une hypertriglycéridémie ont été observés durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Une surveillance de la lipidémie est donc recommandée.

### **Altération de la fonction thyroïdienne**

On a signalé, quoique rarement, des cas d'anomalies de la fonction thyroïdienne se traduisant par une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie chez des patients atteints d'hépatite C chronique traitée à l'aide d'un interféron alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. 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 par VICTRELIS TRIPLE™. En présence d'un trouble thyroïdien, on peut instaurer ou poursuivre le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ dans la mesure où l'on peut maintenir le taux de TSH dans les limites de la normale à l'aide de médicaments.

### **Appareil gastro-intestinal**

#### **Colite**

Comme avec les autres interférons alpha, des cas de colite ulcéreuse et de colite ischémique, parfois sérieux, ont été observés dans les 12 semaines suivant le début du traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Il importe de mettre immédiatement fin au traitement par VICTRELIS TRIPLE™ 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 par un interféron alpha.

### **Fonction hématologique**

#### **Anémie**

**Au cours des études cliniques, on a observé une anémie hémolytique (hémoglobémie inférieure à 100 g/L) chez une proportion de patients traités à l'aide de ribavirine associée à de l'interféron alfa-2b péguylé pouvant aller jusqu'à 28 %. L'anémie s'est manifestée entre la première et la 4<sup>e</sup> semaine de traitement par la ribavirine.**

Bien que la ribavirine n'exerce pas d'effet nocif direct sur la fonction cardiovasculaire, l'anémie qui accompagne le traitement par ce médicament peut entraîner une détérioration de la fonction cardiaque ou l'exacerbation des symptômes d'une coronaropathie préexistante. On doit donc évaluer la fonction cardiaque des patients avant d'entreprendre le traitement et la surveiller de manière appropriée tout au long du traitement. On devra interrompre temporairement le traitement ou l'abandonner si l'on constate une détérioration quelconque de la fonction cardiovasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Puisque l'anémie provoquée par le médicament peut aggraver les maladies cardiaques, on ne doit pas administrer VICTRELIS TRIPLE™ aux patients qui ont des antécédents de cardiopathie importante ou instable. On ne doit pas administrer VICTRELIS TRIPLE™ aux patients qui présentent une hémoglobinopathie (p. ex., thalassémie, drépanocytose).

L'ajout de VICTRELIS™ à un traitement au moyen de PEGETRON® est associé à une diminution additionnelle des concentrations d'hémoglobine sérique (environ 10 g/L) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

## **Neutropénie**

La neutropénie est un effet indésirable connu de l'interféron. Dans des études de phase 2 et de phase 3, le pourcentage de patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  était plus élevé dans le groupe recevant VICTRELIS TRIPLE™ (7 %), comparativement aux patients recevant uniquement PEGETRON® (4 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques, Neutrophiles et plaquettes**). Dans les principales études cliniques, trois patients ont souffert d'infections graves (2) ou potentiellement fatales (1) au cours des 14 jours d'une neutropénie de grade 3 ou 4, et deux patients ont présenté une neutropénie menaçant le pronostic vital lors du traitement par VICTRELIS TRIPLE™.

## **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Fonction hépatique**

Il faut surveiller étroitement l'état de tout patient chez lequel des anomalies fonctionnelles hépatiques ou une hépatopathie surviennent pendant le traitement. Comme c'est le cas avec tous les interférons, on doit mettre fin au traitement par VICTRELIS TRIPLE™ chez tous les patients chez lesquels on note une prolongation des marqueurs de la coagulation, ou de tout autre marqueur de la fonction hépatique, qui pourrait laisser soupçonner une décompensation hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'efficacité et l'innocuité de l'interféron alfa-2b péguylé n'ont pas été évaluées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave. VICTRELIS TRIPLE™ ne doit donc pas être employé chez ces patients. Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ doit être interrompu chez tous les patients qui présentent les signes et les symptômes d'une insuffisance hépatique. Les patients doivent subir des tests pour déceler la présence d'anticorps du virus de l'hépatite C (VHC). Les autres causes d'hépatite chronique, dont l'hépatite auto-immune, doivent être écartées.

### **Pancréatite**

Une pancréatite, menaçant parfois le pronostic vital, s'est produite chez des patients traités par les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ doit être suspendu si des signes ou des symptômes de pancréatite se manifestent. Il faut cesser l'administration de VICTRELIS TRIPLE™ chez les patients dont la pancréatite est confirmée.

## **Système immunitaire**

### **Hypersensibilité aiguë**

Des réactions d'hypersensibilité aiguë (telles que œdème angioneurotique, bronchoconstriction et anaphylaxie) ont été observées en de rares occasions durant le traitement par un interféron alpha. Si de telles réactions survenaient pendant le traitement par VICTRELIS TRIPLE™, on doit cesser l'administration des médicaments et entreprendre immédiatement le traitement médical approprié. Comme avec les autres interférons alpha, on a observé de rares cas d'urticaire durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. Il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement dans les cas d'éruptions cutanées transitoires.

### **Maladie auto-immune**

La formation d'auto-anticorps a été signalée dans le cadre de traitements à l'aide d'interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé. Pendant un traitement par un interféron, les manifestations cliniques des maladies auto-immunes sont davantage susceptibles de se produire chez les personnes prédisposées à ce type d'affections.

### **Toxicité de la moelle osseuse**

Les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, peuvent altérer la fonction de la moelle osseuse, effet pouvant se traduire par une cytopénie grave. Comme les autres interférons alpha, l'interféron alfa-2b péguylé peut entraîner, quoique très rarement, une anémie aplasique. Il faut réduire la posologie de l'interféron alfa-2b péguylé ou mettre fin au traitement chez les patients dont le nombre de neutrophiles ou de plaquettes diminue (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la posologie**).

### **Fièvre**

Bien que le traitement par l'interféron puisse provoquer des symptômes pseudo-grippaux, on doit écarter toute autre cause possible de fièvre persistante avant de l'imputer au traitement.

### **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.

### **Système nerveux**

Une obnubilation importante et le coma, y compris des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains 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'interféron alfa-2b péguylé.

### **Troubles ophtalmiques**

#### **Altérations oculaires**

Comme c'est le cas avec les autres interférons alpha, des troubles oculaires, notamment des rétinoopathies (y compris l'œdème maculaire), des hémorragies rétinienes, l'obstruction de l'artère ou de la veine de la rétine, un décollement séreux rétinien, des exsudats rétinienes blancs, 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 par l'interféron alfa-2b péguylé (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces événements ont été signalés après plusieurs mois de traitement, mais également après des périodes de traitement plus courtes. 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 par VICTRELIS TRIPLE™. Comme ces troubles peuvent découler d'autres problèmes de santé, la réalisation périodique d'un examen des yeux pendant le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ est recommandée chez tout patient atteint d'une affection pouvant être associée à une rétinoopathie, comme le diabète ou l'hypertension artérielle. On doit envisager de mettre fin au traitement par VICTRELIS TRIPLE™ dans les cas d'apparition ou d'aggravation de troubles ophtalmiques.

## **Fonction rénale**

### **Fonction rénale**

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant l'instauration du traitement par VICTRELIS TRIPLE™ et de les surveiller étroitement pendant toute la durée du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des augmentations du taux sérique de créatinine ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités par des interférons, y compris l'interféron alfa-2b pégyulé. Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, il faut surveiller attentivement l'apparition de signes et de symptômes d'effets toxiques du traitement, entre autres des augmentations du taux de créatinine sérique. Il faudrait, dans ces cas, réduire la dose hebdomadaire d'interféron alfa-2b pégyulé si cela est indiqué sur le plan médical (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal ou ceux qui sont âgés de plus de 50 ans doivent être surveillés plus attentivement, au niveau de l'apparition d'une anémie. VICTRELIS TRIPLE™ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min), car l'élimination de l'interféron alfa-2b pégyulé est ralentie en présence d'une atteinte rénale importante (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **CONTRE-INDICATIONS**). Si le taux de créatinine sérique s'élève à plus de 2 mg/dL, il faut interrompre le traitement par VICTRELIS TRIPLE™.

## **Appareil respiratoire**

### **Altération de la fonction pulmonaire**

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 par l'interféron alfa-2b pégyulé. 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 par VICTRELIS TRIPLE™. L'interruption rapide du traitement alliée à une corticothérapie semble faire céder ces événements indésirables (ÉI) de nature pulmonaire. De plus, ces derniers ont été signalés 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. VICTRELIS TRIPLE™ ne devrait pas être administré à des personnes présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

## **Sensibilité/résistance**

### **Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C en monothérapie**

D'après les résultats des études cliniques, le bocéprévir ne doit pas être utilisé en monothérapie en raison du risque élevé de résistance accrue observée en l'absence d'un traitement d'association contre le VHC (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

On ignore quel sera l'effet de VICTRELIS TRIPLE™ sur l'activité des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC qui seront administrés par la suite, y compris un nouveau traitement au moyen de VICTRELIS TRIPLE™.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### **Effets sur la fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de VICTRELIS TRIPLE™ sur la fertilité chez l'humain. D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez le rat, le bocéprévir et ses métabolites exercent des effets réversibles (chez les rates) et partiellement réversibles (chez les rats) sur la fertilité (voir **TOXICOLOGIE**).

Aucune étude toxicologique visant à déterminer l'effet de l'interféron alfa-2b péguylé associé à la ribavirine sur la capacité de reproduction n'a été réalisée. Cependant, les données fournies ci-dessous concernant l'emploi de ces agents en monothérapie indiquent qu'ils ont tous deux des effets néfastes sur la reproduction. Il faut donc présumer que les effets de chacun des deux agents seront également exercés par leur association.

Les interférons, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, 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. Les effets de l'interféron sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. Un effet possible sur la fertilité masculine est donc également à considérer. On a évalué la génotoxicité et le pouvoir clastogène de l'interféron alfa-2b péguylé dans le cadre d'études sur bactéries (test d'Ames) et cellules de mammifères (leucocytes humains du sang périphérique); les résultats de ces deux études se sont révélés négatifs.

On doit être prudent en administrant VICTRELIS TRIPLE™ à des hommes fertiles. Des études réalisées chez la souris en vue d'évaluer l'évolution et la réversibilité de la dégénérescence testiculaire causée par la ribavirine administrée durant 3 ou 6 mois à des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (correspondant à des doses de 1,25 à 12,5 mg/kg/jour chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit de 0,2 à 0,8 fois la dose maximale quotidienne chez l'humain) ont révélé des anomalies spermatiques. Cette toxicité testiculaire causée par la ribavirine avait pour ainsi dire disparu totalement après un ou deux cycles de spermatogenèse à la suite de l'arrêt du traitement.

## **Peau**

### **Maladie psoriasique et sarcoïdose**

Comme on a associé des cas d'exacerbation de maladie psoriasique et de sarcoïdose au traitement par les interférons alpha, y compris l'interféron alfa-2b péguylé, on ne recommande l'emploi de VICTRELIS TRIPLE™ 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.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez les rats et les lapins à des expositions au bocéprévir (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) environ 11,8 et 2,0 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez l'humain à la dose recommandée de 800 mg, trois fois par jour. Il a été démontré que, chez l'animal, le bocéprévir peut traverser le placenta et atteindre le sang et les tissus fœtaux (voir **TOXICOLOGIE**).

On a découvert que la ribavirine avait des effets tératogènes ou embryocides importants chez toutes les espèces animales pour lesquelles on avait effectué des études rigoureuses à ce chapitre. Ces effets sont survenus à la suite de l'administration de doses aussi faibles qu'un vingtième de la dose recommandée chez l'humain. On a noté des malformations du crâne, du palais, des yeux, des mâchoires, des membres, du squelette et de l'appareil digestif. La fréquence et la gravité des effets tératogènes étaient proportionnelles à la dose de ribavirine administrée. On a constaté une baisse du taux de survie des fœtus et de la progéniture. Les études classiques sur l'embryotoxicité et la tératogenèse effectuées chez le lapin et le rat ont montré que les doses dénuées de tels effets étaient nettement inférieures à la dose clinique suggérée (0,3 mg/kg/jour pour le rat et le lapin, soit environ 0,06 fois la dose quotidienne de ribavirine recommandée chez l'humain). On n'a observé aucun effet toxique chez la mère ou sa progéniture au cours d'une étude de toxicité périnatale et postnatale pendant laquelle on a administré à des rats, par voie orale, une dose de ribavirine allant jusqu'à 1 mg/kg/jour (ce qui correspond à une dose de 0,17 mg/kg chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit environ 0,01 fois la dose maximale quotidienne de ribavirine recommandée chez l'humain).

L'interféron alfa-2b a eu des effets abortifs chez *Macaca mulatta* (singes rhésus) aux doses de 15 et de  $30 \times 10^6$  UI/kg (soit l'équivalent de doses de 5 et de  $10 \times 10^6$  UI/kg après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un humain de 60 kg). Il est fort probable que l'interféron alfa-2b pégyulé exerce les mêmes effets. Il est connu que des doses élevées d'autres formes d'interférons alpha et bêta ont des effets anovulatoires et abortifs chez le singe rhésus.

**Compte tenu de ces risques, VICTRELIS TRIPLE™ ne doit pas être employé par des femmes enceintes ou des hommes dont la partenaire est enceinte.** Il faut prendre toutes les mesures qui s'imposent pour éviter une grossesse chez les femmes en âge de procréer et les partenaires féminines d'hommes traités au moyen de cette association – et ce, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de tout traitement. Dans le cas des patientes, le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ ne doit être amorcé que lorsqu'elles ont eu un résultat négatif au test de grossesse effectué immédiatement avant le début du traitement ainsi qu'aux tests de grossesse mensuels pendant le traitement et au cours des 6 mois suivant la fin de tout traitement.

Les contraceptifs hormonaux par voie générale pourraient ne pas être aussi efficaces chez les femmes qui reçoivent un traitement au moyen de VICTRELIS TRIPLE™ (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicaments**). Par conséquent, chez les femmes à qui l'on administre VICTRELIS TRIPLE™, deux autres méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées, incluant les dispositifs intra-utérins et d'autres méthodes de barrière.

Aucune étude sur VICTRELIS TRIPLE™ n'a été réalisée chez des femmes enceintes.

#### Traitement et post-traitement : Risque potentiel pour le fœtus

En raison des effets tératogènes possibles de la ribavirine chez l'humain, on recommande aux patients masculins de prendre les mesures nécessaires pour éviter tout risque de grossesse chez leurs partenaires de sexe féminin durant le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ et durant les six mois qui suivent la fin du traitement (soit une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine). On sait que la ribavirine s'accumule dans les espaces intracellulaires et qu'elle est éliminée très lentement de l'organisme. Dans le cadre d'études chez les animaux, la ribavirine a entraîné des modifications spermatiques à des doses inférieures à la dose clinique. On ne sait pas dans quelle mesure la ribavirine

présente dans les spermatozoïdes risque d'avoir les effets tératogènes qu'on lui connaît au moment de la fécondation de l'ovule. À l'issue d'un essai de létalité dominante, réalisé chez le rat, on a conclu que celle-ci n'était pas provoquée par la ribavirine administrée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg durant 5 jours (ce qui correspond à des doses situées entre 7,14 et 28,6 mg/kg chez l'humain, après ajustement en fonction de la surface corporelle d'un adulte de 60 kg, soit environ 1,7 fois la dose maximale quotidienne recommandée de ribavirine chez l'humain).

Les femmes qui peuvent procréer et leurs partenaires masculins ne doivent pas recevoir de traitement par VICTRELIS TRIPLE™ à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chaque partenaire) pendant toute la durée du traitement. Par ailleurs, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de la ribavirine étant de 12 jours après l'administration de doses répétées, cette contraception doit être maintenue durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement.

Les hommes traités par VICTRELIS TRIPLE™ et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode de contraception efficace (deux moyens contraceptifs fiables, un pour chaque partenaire) durant tout le traitement et aussi durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement (soit durant une période correspondant à 15 fois la demi-vie d'élimination de la ribavirine).

Si une grossesse survient pendant le traitement ou les 6 mois qui suivent la fin du traitement, la patiente ou la partenaire du patient doit être informée des effets tératogènes importants des capsules VICTRELIS TRIPLE™ (ribavirine) chez le fœtus. De plus, les médecins doivent signaler de telles grossesses au Service d'information médicale de Merck Canada Inc. en téléphonant au 1 800 567-2594.

### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si la ribavirine ou l'interféron alfa-2b péguylé sont excrétés dans le lait maternel.

D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez les animaux, le bocéprévir et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir **TOXICOLOGIE**). Par conséquent, l'existence d'un risque chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est pas exclue.

**Étant donné le risque de réactions défavorables graves que pourrait provoquer VICTRELIS TRIPLE™ chez les nourrissons, les femmes qui allaitent doivent cesser de le faire avant d'entreprendre un traitement par VICTRELIS TRIPLE™.**

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS TRIPLE™ chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

L'emploi de VICTRELIS TRIPLE™ est donc déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les données des études cliniques sur le bocéprévir recueillies chez les patients de 65 ans et plus sont limitées et, par conséquent, ne permettent pas d'établir si la réponse au traitement varie entre ces patients et ceux plus jeunes. En général, il faut tenir compte d'un ralentissement potentiel des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants, chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

### **Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS TRIPLE™ 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 VIH et par le VHC.

### **Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS TRIPLE™ 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.

### **Patients ayant subi une greffe d'organes**

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS TRIPLE™ pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients ayant subi une greffe du foie ou d'un autre organe.

Des données préliminaires révèlent que les traitements par un interféron alpha 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 par un interféron alpha.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

La réalisation des analyses sanguines courantes, d'un bilan biochimique et d'épreuves fonctionnelles thyroïdiennes est obligatoire chez tout patient avant la mise en route du traitement par VICTRELIS TRIPLE™. Pour ce faire, on peut se guider sur les valeurs préthérapeutiques acceptables suivantes :

- hémoglobine :  $\geq 120$  g/L (femmes);  $\geq 130$  g/L (hommes)
- plaquettes :  $\geq 100 \times 10^9$ /L
- neutrophiles :  $\geq 1,5 \times 10^9$ /L
- TSH : dans les limites de la normale

Ces épreuves devront être répétées 2 et 4 semaines après le début du traitement, puis périodiquement selon l'état clinique du patient.

L'uricémie pourrait augmenter en raison d'une hémolyse provoquée par les capsules VICTRELIS TRIPLE™ (ribavirine); par conséquent, il faut être à l'affût de tout signe de goutte chez les patients prédisposés.

Une formule sanguine complète (avec formule leucocytaire différentielle) doit être réalisée avant le traitement, aux semaines 2, 4, 8 et 12, et faire l'objet d'une surveillance étroite à d'autres moments lorsque cliniquement justifié. Si la concentration d'hémoglobine sérique est inférieure à 100 g/L, il peut être nécessaire de diminuer la dose de ribavirine ou d'en cesser l'administration (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie**). Une diminution du nombre des neutrophiles peut nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement par l'interféron alpha péguylé et la ribavirine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Les taux d'ARN du VHC doivent être évalués aux semaines 8, 12 et 24, à la fin du traitement, au cours du suivi et à d'autres points d'évaluation si indiqué sur le plan clinique. Chez les patients n'ayant jamais été traités qui ne présentent pas de cirrhose, il est recommandé d'évaluer les taux d'ARN du VHC à la semaine 4 afin de déterminer la réponse à l'interféron. Le recours à une méthode de transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) en temps réel, particulièrement sensible, est recommandé pour effectuer la surveillance durant le traitement. La limite inférieure de quantification des taux d'ARN du VHC doit être égale ou inférieure à 25 UI/mL et le seuil de détection des taux d'ARN du VHC, d'environ 10 à 15 UI/mL. Afin de pouvoir évaluer les jalons du traitement axé sur la réponse, un résultat confirmant un taux d'ARN du VHC « détectable, mais inférieur au seuil de quantification » ne doit pas être considéré comme un taux d'ARN du VHC « indétectable ».

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Des effets indésirables potentiellement graves associés à VICTRELIS TRIPLE™ ont été signalés dans le cadre d'études cliniques contrôlées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Renseignements d'innocuité généraux**).

Les effets indésirables le plus souvent ( $\geq 25\%$ ) signalés avec PEGETRON® étaient la fatigue, la fièvre, les céphalées, les frissons, la myalgie, l'insomnie, l'inflammation au point d'injection, les réactions au point d'injection, les symptômes pseudo-grippaux, la perte de poids, l'anorexie, les nausées, l'arthralgie, la myalgie, la dépression, l'irritabilité, la dyspnée, l'alopecie, le prurit, l'anémie et la neutropénie. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient surtout d'intensité légère ou modérée et pouvaient être pris en charge sans avoir à ajuster la dose du médicament ou à cesser le traitement.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec VICTRELIS TRIPLE™ étaient similaires dans tous les groupes d'étude. Dans les études cliniques, les effets indésirables le plus souvent rapportés (fréquence  $> 35\%$ ) et considérés par les investigateurs comme reliés à l'administration de VICTRELIS TRIPLE™ chez les adultes étaient les suivants : fatigue, anémie, nausées, céphalées et dysgueusie.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés aux médicaments et leurs taux approximatifs.*

### **VICTRELIS™**

L'innocuité d'un traitement par VICTRELIS TRIPLE™ (association de VICTRELIS™ à 800 mg trois fois par jour et de PEGETRON®) a été évaluée chez 2 095 patients atteints d'une infection chronique par le VHC dans une étude de phase 2 menée au su et deux études de phase 3 menées à double insu, avec répartition au hasard et contrôlées par placebo. Dans le cadre de l'étude de phase 2 SPRINT-1 (P03523), on a évalué l'administration de VICTRELIS TRIPLE™ avec ou sans période thérapeutique préliminaire

de quatre semaines avec PEGETRON<sup>®</sup>, comparativement à PEGETRON<sup>®</sup> administré seul, chez des patients n'ayant jamais été traités. Dans les études de phase 3 SPRINT-2 (P05216 – patients n'ayant jamais été traités) et RESPOND-2 (P05101 – patients ayant déjà connu un échec thérapeutique), on a évalué l'administration de VICTRELIS TRIPLE™, avec une période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON<sup>®</sup> seul, comparativement à PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). La population évaluée, dont l'âge moyen était de 49 ans (2 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans), était composée de 61 % d'hommes, de 82 % de patients de race blanche et de 15 % de patients de race noire; 7 % de la population présentait une cirrhose (selon l'histologie hépatique). Dans les trois études regroupées, l'exposition médiane était de 201 jours chez les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ et de 198 jours chez ceux ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie.

Durant la période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON<sup>®</sup> seul, 2 % (28/1 263) des patients du groupe recevant VICTRELIS™ ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement. Durant toute la durée du traitement, la proportion de patients qui ont dû abandonner le traitement en raison d'effets indésirables était de 13 % chez les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, et de 12 % chez ceux ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie. Les événements ayant nécessité l'abandon du traitement étaient comparables à ceux observés dans des études antérieures avec PEGETRON<sup>®</sup>. Seules l'anémie et la fatigue ont été rapportées comme des événements ayant nécessité l'abandon du traitement chez plus de 1 % des patients de tous les groupes.

Des effets indésirables ayant nécessité la modification de la dose de l'un ou l'autre médicament (principalement PEGETRON<sup>®</sup>) sont survenus chez 39 % des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, comparativement à 24 % des patients ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie. L'anémie constituait la raison la plus fréquente d'une réduction de la dose, et elle est survenue plus souvent chez les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ que chez ceux ayant reçu PEGETRON<sup>®</sup> seul.

Les effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme étant reliés à l'administration de VICTRELIS TRIPLE™. Le tableau 2 présente les effets indésirables (par classe de système-organe) survenus à une fréquence  $\geq 4$  % chez les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, et supérieure à celle observée chez les patients recevant PEGETRON<sup>®</sup> en monothérapie, dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2.

**Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence  $\geq 4$  % chez les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ et supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie<sup>a</sup>**

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
<b>Exposition médiane (jours)</b>	<b>197</b>	<b>216</b>	<b>253</b>	<b>104</b>
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Anémie	50	30	45	20
Leucopénie	9	8	5	1
Neutropénie	25	19	14	10
Thrombopénie	4	1	3	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision brouillée	7	5	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur abdominale	5	4	3	9
Douleur dans le haut de l'abdomen	7	7	6	3
Constipation	6	5	8	5
Diarrhée	23	19	23	15
Sécheresse buccale	10	9	14	9
Dysgueusie	35	16	44	11
Dyspepsie	7	7	6	5
Reflux gastro-œsophagien	5	2	5	0
Nausées	45	40	41	38
Stomatite	4	3	4	3
Vomissements	19	12	13	8
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>				
Asthénie	15	18	21	16
Frissons	33	29	33	30
Fatigue	58	58	55	50
Douleur	10	8	7	4
Pyrexie	32	32	28	21
<b>Investigations</b>				
Perte de poids	11	12	11	9
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	25	24	25	16
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	18	17	21	14
Douleur dorsale	6	6	6	4
Spasmes musculaires	3	3	4	3
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	18	14	16	10
Céphalées	45	42	40	48
Trouble de la mémoire	4	5	5	4
Paresthésie	4	2	3	1

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	13	12	12	6
Dépression	23	22	16	15
Insomnie	33	33	29	20
Irritabilité	22	23	21	13
Altération de l'humeur	4	3	2	3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	18	22	23	16
Dyspnée	27	23	33	21
Épistaxis	3	2	5	3
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Alopécie	27	27	22	16
Sécheresse de la peau	17	18	22	8
Prurit	24	25	21	18
Éruption cutanée	18	20	16	5
Éruption maculo-papuleuse	4	3	3	0
Éruption papuleuse	5	3	1	0
BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine a : Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses puisque VICTRELIS™ est administré par voie orale.				

### Effets indésirables graves

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 11 % des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ et chez 8 % de ceux ayant reçu PEGETRON®.

Dans ces études cliniques, huit décès sont survenus pendant le traitement ou la période de suivi. Quatre décès ont été observés chez les patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie (4/547, 1 %), et quatre autres décès chez ceux ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ (4/1 548, < 1 %).

### Anémie

Une anémie a été observée chez 49 % des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, comparativement à 29 % des patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie. En recourant aux interventions pour corriger l'anémie dans les études cliniques, une diminution additionnelle moyenne d'environ 10 g/L de la concentration d'hémoglobine a été observée avec l'ajout de VICTRELIS™ à PEGETRON®. La réduction moyenne des concentrations d'hémoglobine, par rapport aux valeurs initiales, était plus importante chez les patients ayant déjà été traités, comparativement à ceux qui ne l'avaient jamais été.

Les modifications de la dose (habituellement de PEGETRON®) attribuables à l'anémie/anémie hémolytique étaient deux fois plus fréquentes chez les patients traités avec VICTRELIS TRIPLE™, comparativement à ceux recevant PEGETRON® en monothérapie (13 %). Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion pour la prise en charge de l'anémie était de 3 % dans les groupes recevant VICTRELIS TRIPLE™, comparativement à moins de 1 % chez les patients traités avec PEGETRON®.

en monothérapie. Bien que les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ne soient pas approuvés pour le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C, leur emploi était autorisé pour le traitement de l'anémie, à la discrétion de l'investigateur, avec réduction ou non de la dose de ribavirine, dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Le pourcentage de patients traités avec des ASE était de 43 % dans le groupe recevant VICTRELIS TRIPLE™, comparativement à 24 % chez les patients traités avec PEGETRON®.

## **PEGETRON®**

### **Renseignements d'innocuité généraux**

Au cours des études cliniques, environ 1,2 % des patients ont souffert pendant le traitement par PEGETRON® de troubles psychiatriques ayant menacé leur pronostic vital, tels que des idées suicidaires les ayant conduits ou non à une tentative de suicide ou au suicide, des idées suicidaires, des psychoses accompagnées d'hallucinations, des troubles bipolaires et un comportement agressif, parfois envers les autres (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Comme c'est le cas avec les autres interférons alpha, des troubles ophtalmiques, entre autres des rétinopathies (y compris l'œdème maculaire), des hémorragies rétinienne, l'obstruction de la veine ou de l'artère de la rétine, des exsudats rétinien blancs, la diminution de l'acuité visuelle ou du champ visuel, la névrite optique et l'œdème papillaire sont survenus, quoique rarement, durant le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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 observé des cas de myocardiopathie chez des patients traités par l'interféron alpha péguylé, mais ils se manifestaient plus souvent en présence de facteurs de risque avérés de maladie cardiovasculaire. Peu de données ont été recueillies sur l'évaluation de la réversibilité de la myocardiopathie signalée lors de l'emploi de l'interféron alpha péguylé; toutefois, des cas de myocardiopathie réversible ont été constatés chez des patients traités par un interféron alpha.

Comme avec les autres interférons alpha, on a signalé de rares ou très rares cas de convulsions, de pancréatite, d'hypertriglycéridémie, d'arythmie, de diabète, de neuropathie périphérique, de colite (ischémique ou ulcéreuse), d'anémie aplasique, d'hypertension, d'ischémie cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'ischémie cérébrovasculaire, d'hémorragie cérébrovasculaire, d'encéphalopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), de sarcoïdose ou d'exacerbation d'une sarcoïdose, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de nécrose au point d'injection, de rhabdomyolyse, de myosite, de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale lors de l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé.

Très rarement, les interférons alpha, incluant l'interféron alfa-2b péguylé utilisé seul ou en concomitance avec la ribavirine, peuvent être associés à une aplasie pure des globules rouges.

Les interférons alpha ont été associés à des altérations du métabolisme des lipides (y compris l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie) ainsi qu'à l'hypertension pulmonaire.

Il importe de maintenir une bonne hydratation des patients au cours du traitement par l'interféron alfa-2b péguylé, une hypotension liée à une déplétion hydrique ayant été observée dans certains cas au cours du traitement par des interférons alpha. Il pourrait se révéler nécessaire de compenser les pertes liquidiennes.

Pour obtenir plus de détails, consulter la monographie de PEGETRON®.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques ( $\geq 1\%$ à $< 4\%$ )**

Le tableau 3 présente les effets indésirables (par classe de système-organe) rapportés chez 1 % ou plus mais moins de 4 % des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON®, dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2.

**Tableau 3 – Effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  et  $< 4\%$  chez les patients n’ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2) et chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2), et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON®**

Classification par système-organe / Effet indésirable	Patients n’ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)	Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV Patients ayant rapporté des effets indésirables (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV Patients ayant rapporté des effets indésirables (%)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie	1	1
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>		
Acouphène	3	2
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	3	2
<b>Troubles oculaires</b>		
Exsudat rétinien	1	1
Déficience visuelle	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Malaise abdominal	3	2
Distension abdominale	1	2
Malaise ano-rectal	1	1
Stomatite aphteuse	3	2
Chéilite	2	1
Flatulences	2	2
Gingivite	< 1	2
Glossodynie	2	2
Hémorroïdes	2	1
Ulcères buccaux	2	2
Douleur buccale	2	1
Ulcères de la langue	1	2
Troubles dentaires	1	3
<b>Troubles généraux et réactions au site d’administration</b>		
Douleur thoracique	2	1
Sensation de variation de la température corporelle	< 1	1
Malaise	2	2
Sécheresse des muqueuses	1	2
<b>Infections et infestations</b>		
Cellulite	1	1
Herpès simplex	2	2
Grippe	1	1
Infection fongique buccale	2	3
Sinusite	2	1
Infection urinaire	1	1

Classification par système-organe / Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)	Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV Patients ayant rapporté des effets indésirables (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV Patients ayant rapporté des effets indésirables (%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Déshydratation	1	1
Hypertriglycéridémie	1	1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur au cou	1	2
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Amnésie	1	< 1
Hypoesthésie	2	1
Parosmie	1	3
Syncope	1	2
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Labilité affective	3	2
Agressivité	1	1
Colère	1	2
État confusionnel	1	< 1
Trouble de la libido	2	2
Pensées suicidaires	1	1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Pollakiurie	2	1
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>		
Dysfonction érectile	1	1
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Gorge sèche	1	1
Douleur oropharyngée	3	2
Congestion des voies respiratoires	1	2
Congestion des sinus	1	3
Respiration sifflante	1	1
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Dermatite	2	3
Eczéma	3	2
Œdème périphérique	2	2
Érythème	2	3
Éruption érythémateuse	3	1
Lésions cutanées	1	1
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension	1	2

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables rapportés chez moins de 1 % des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ et à une fréquence supérieure à celle observée chez ceux ayant reçu PEGETRON® dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2 sont énumérés ci-dessous.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** Diathèse hémorragique, hémolyse, lymphadénopathie et lymphopénie.

**Troubles cardiaques :** Infarctus du myocarde aigu, arythmie, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, maladie coronarienne, palpitations, épanchement péricardique et péricardite.

**Troubles auditifs et labyrinthiques :** Surdité, malaise auriculaire et d ficiency auditive.

**Troubles endocriniens :** Goitre.

**Troubles oculaires :** Sensation anormale dans l' il, hémorrhagie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, œdème oculaire, œdème de la paup re, larmoiement accru, hyperémie oculaire, œdème papillaire, photophobie, ischémie rétinienne et rétinopathie.

**Troubles gastro-intestinaux :** Prurit anal, colite, sécheresse des lèvres, dysphagie, décoloration des selles, défécation fréquente, gastrite, saignement gingival, douleur gingivale, glossite, douleur dans le bas de l'abdomen, odynophagie, insuffisance pancréatique, pancréatite, proctalgie, hémorrhagie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité des dents et décoloration de la langue.

**Troubles hépatobiliaires :** Cholécystite.

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** G ne thoracique, trouble de guérison et douleur thoracique d'origine non cardiaque.

**Troubles du système immunitaire :** Sarcoïdose et porphyrie non aiguë.

**Infections et infestations :** Infection de l'oreille, épiglottite, infection fongique cutanée, gastroentérite, onychomycose, otite moyenne, pharyngite, infection des voies respiratoires, rhinite, septicémie et infection cutanée.

**Investigations :** Souffle cardiaque.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Trouble de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie et hypokaliémie.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Arthrite, douleur osseuse, œdème articulaire, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique et douleur musculosquelettique.

**Tumeurs bénignes, malignes et de nature non précisée (y compris kystes et polypes) :** Tumeur thyroïdienne.

**Troubles du système nerveux :** Ischémie cérébrale, encéphalopathie, hyperesthésie, troubles mentaux, névralgie, neuropathie périphérique et pr syncope.

**Troubles psychiatriques :** Comportement anormal, agitation, apathie, hallucination auditive, trouble bipolaire, suicide, idées de meurtre, altération de l'état mental, crise de panique, paranoïa, décompensation psychiatrique, instabilité psychomotrice, tentative de suicide, idées suicidaires et hallucination visuelle.

**Troubles rénaux et urinaires :** Dysurie et nycturie.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Aménorrhée et aspermie.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Dysphonie, sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, vésication oropharyngée, orthopnée, fibrose pleurale, douleur pleurétique, embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Réactions de photosensibilité, ulcère cutané et urticaire.

**Troubles vasculaires :** Fluctuations de la tension artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, pâleur, froideur des extrémités et thrombose veineuse.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Le tableau 4 présente quelques anomalies dans les constantes biologiques observées pendant le traitement chez les adultes ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™. En cas de diminution de l'hémoglobine, il peut être nécessaire de réduire la dose de ribavirine ou d'en cesser l'administration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

**Tableau 4 – Constantes biologiques choisies**

Paramètres hématologiques	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis		Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis	
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
<b>Hémoglobine (g/L)</b>				
< 100	49	29	49	25
< 85	6	3	10	1
<b>Plaquettes (x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
< 50	3	1	4	0
< 25	< 1	0	0	0
<b>Neutrophiles (x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
< 0,75	31	18	26	13
< 0,5	8	4	7	4

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

On a également noté chez certains patients traités par PEGETRON® une augmentation du taux d'acide urique et de bilirubine non conjuguée associée à une hémolyse. Ces taux étaient toutefois revenus aux valeurs préthérapeutiques 4 semaines après la fin du traitement. Parmi les patients traités par PEGETRON® qui ont présenté des taux élevés d'acide urique dans le cadre des études cliniques, quelques-uns seulement ont été atteints de goutte clinique, mais aucun n'a vu son traitement modifié ou interrompu pour cette raison.

### **Neutrophiles et plaquettes**

La proportion de patients présentant un nombre réduit de neutrophiles et de plaquettes était supérieure dans les groupes ayant reçu un traitement par VICTRELIS TRIPLE™, comparativement aux patients ayant reçu PEGETRON® seul. Parmi les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, 7 % présentaient un nombre de neutrophiles inférieur à 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, comparativement à 4 % des patients ayant reçu

PEGETRON® seul. Parmi les patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™, 7 % présentait un nombre de neutrophiles inférieur à  $50 \times 10^9/L$ , comparativement à 1 % des patients ayant reçu PEGETRON® seul. Trois pour cent (3 %) des patients ayant reçu VICTRELIS TRIPLE™ présentait un nombre de plaquettes inférieur à  $50 \times 10^9/L$ , comparativement à 1 % des patients recevant PEGETRON® (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

#### **VICTRELIS™**

On ne dispose pas encore de données sur les effets indésirables rapportés après la commercialisation de VICTRELIS™.

#### **PEGETRON®**

Les effets indésirables suivants signalés après la commercialisation du produit ont été reliés à PEGETRON® uniquement.

Dans de très rares cas, les affections suivantes ont été signalées après la commercialisation du produit :

**Troubles cardiaques :** Ischémie cardiaque, infarctus du myocarde

**Troubles auditifs et labyrinthiques :** Troubles auditifs, perte auditive, vertige

**Troubles gastro-intestinaux :** Colite (ulcéreuse et ischémique), pancréatite, stomatite

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** Nécrose au point d'injection

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Myosite, rhabdomyolyse

**Troubles du système nerveux :** Hémorragie cérébrovasculaire, ischémie cérébrovasculaire, convulsions

**Troubles rénaux et urinaires :** Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

Une grande variété de troubles auto-immuns et à médiation immunitaire ont été rapportés lors de l'emploi d'interférons alpha, y compris les suivants :

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** Purpura thrombocytopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique

**Troubles oculaires :** Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé

**Troubles vasculaires :** Vasculite

Les effets indésirables suivants liés au traitement sont survenus dans de très rares cas :

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** De très rares cas d'aplasie pure des globules rouges ont été signalés chez des patients recevant un traitement anti-hépatite C et un agent stimulant l'érythropoïèse. Les agents stimulant l'érythropoïèse ne sont pas approuvés pour le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C. Il faut donc tenir compte de l'augmentation potentielle du risque d'aplasie pure des globules rouges et de la production d'anticorps anti-érythropoïétine lorsqu'on envisage d'utiliser un agent stimulant l'érythropoïèse pour prendre en charge l'anémie secondaire au traitement de l'hépatite C.

Des cas de réactions d'hypersensibilité aiguë ont été signalés :

**Troubles du système immunitaire :** Anaphylaxie

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Œdème angioneurotique, urticaire

Les autres effets indésirables liés au traitement avec l'interféron alfa-2b péguylé seul ou en concomitance avec la ribavirine comprennent les suivants :

**Troubles endocriniens :** Hyperthyroïdie, hypothyroïdie

**Troubles oculaires :** Décollement séreux rétinien

**Troubles gastro-intestinaux :** Douleurs abdominales

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** État asthénique (incluant asthénie, malaise et fatigue), douleurs thoraciques, irritabilité

**Infections et infestations :** Infection bactérienne (incluant la sepsie), infection fongique

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Déshydratation

**Troubles du système nerveux :** Paralysie faciale, céphalée migraineuse, paresthésie, neuropathie périphérique

**Troubles psychiatriques :** Anxiété, labilité émotionnelle

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Toux, dyspnée

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Sécheresse de la peau, prurit, éruptions cutanées

**Troubles vasculaires :** Hypertension, hypotension, palpitations

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

Médicaments contre-indiqués : alfuzosine, amiodarone, propafénone, quinidine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampine, dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine, cisapride, millepertuis, lovastatine, simvastatine, sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, pimozide, drospirénone, astémizole, terfénadine, midazolam (administration orale) et triazolam (administration orale) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Aperçu

#### **VICTRELIS™**

Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de VICTRELIS™

VICTRELIS™ est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. L'administration concomitante de VICTRELIS™ et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou accroître l'exposition à VICTRELIS™.

Effets de VICTRELIS™ sur la pharmacocinétique des autres médicaments

VICTRELIS™ est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec VICTRELIS™, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables (voir Tableau 5). VICTRELIS™ n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre,

VICTRELIS™ n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*.

### **PEGETRON®**

**Ribavirine** : Les résultats d'épreuves *in vitro* portant sur des préparations de microsomes de cellules hépatiques d'humains et de rats semblent indiquer que le cytochrome P450 n'intervient pas dans la biotransformation de la ribavirine. En outre, la ribavirine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 et rien n'indique dans les résultats des études de toxicité qu'elle induit les enzymes hépatiques. Par conséquent, le risque d'interactions médicamenteuses sous la dépendance du cytochrome P450 est minime.

**Interféron alfa-2b péguylé** : Selon les résultats d'une étude, l'administration de doses uniques d'interféron alfa-2b péguylé n'a eu aucun effet sur l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 ou de la N-acétyl transférase hépatique. Toutefois, on a signalé dans la littérature une réduction de la clairance des substrats du CYP1A2 (p. ex., la théophylline) pouvant atteindre 50 % lorsqu'ils sont administrés avec d'autres interférons alpha. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence dans les cas où l'interféron alfa-2b péguylé est employé avec des médicaments qui sont biotransformés par le CYP1A2.

Une étude portant sur l'administration de doses multiples a permis d'évaluer les substrats du cytochrome P450 chez 26 sujets atteints d'hépatite C chronique qui ont reçu l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 1,5 µg/kg par semaine pendant 4 semaines. Aucune inhibition des isoenzymes CYP1A2, CYP3A4 ou de la N-acétyl transférase n'a été observée. L'activité des isoenzymes CYP2C8 et CYP2C9 a augmenté de 27 %, alors que celle du CYP2D6 a augmenté de 69 %. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'interféron alfa-2b péguylé avec des médicaments biotransformés par les isoenzymes CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique reposant sur l'administration de doses multiples, aucune interaction n'a été notée entre l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **VICTRELIS™**

L'administration de VICTRELIS™, en association avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 et des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5, et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger, est contre-indiquée (voir Tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Le bocéprévir est métabolisé principalement par l'aldo-cétoréductase (ACR). Dans les études sur les interactions médicamenteuses menées sur le diflunisal et l'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'ACR, l'exposition au bocéprévir n'a pas connu de hausse significativement importante sur le plan clinique. VICTRELIS™ peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'ACR.

Le bocéprévir est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. *In vitro*, le bocéprévir est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de VICTRELIS™ et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou augmenter l'exposition au bocéprévir. L'administration concomitante de VICTRELIS™ avec de puissants inducteurs du

CYP3A4/5, susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de son efficacité, est contre-indiquée (voir Tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Des recommandations fondées sur des interactions médicamenteuses établies ou potentielles, ou encore concernant des médicaments contre-indiqués avec VICTRELIS™ sont présentées au tableau 5.

**Tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma thérapeutique peut être recommandée d'après les études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prédites (voir Tableaux 24 et 25)**

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<i>Antiarythmiques</i>		
<b>Bépridil</b>	↑ bépridil	L'administration concomitante de VICTRELIS™ avec le bépridil peut entraîner des réactions potentiellement graves ou fatales et n'a pas fait l'objet d'études. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament en association avec VICTRELIS™. Il est également recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ce produit lorsqu'utilisé en association avec VICTRELIS™.
<b>Digoxine</b>	↑ digoxine	Une augmentation des concentrations de digoxine peut être observée avec l'utilisation de VICTRELIS™. Commencer le traitement avec la dose la plus faible et ajuster attentivement la dose en surveillant les concentrations sériques de digoxine.
<i>Anticoagulants</i>		
<b>Warfarine</b>	↑ ou ↓ warfarine	Les concentrations de warfarine peuvent varier lorsqu'elle est administrée en association avec VICTRELIS™. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé lorsque la warfarine est administrée conjointement avec VICTRELIS™.

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<b>Antidépresseurs</b>		
<p align="center"><b>Désipramine</b> <b>Trazodone</b></p>	<p align="center">↑ désipramine ↑ trazodone</p>	<p>Les concentrations plasmiqes de la désipramine et de la trazodone peuvent augmenter lorsqu'elles sont administrées conjointement avec VICTRELIS™, ce qui peut entraîner des effets indésirables, comme des étourdissements, de l'hypotension et une syncope. Utiliser avec prudence et envisager de réduire la dose de désipramine ou de trazodone.</p>
<b>Antifongiques</b>		
<p align="center"><b>Kétoconazole</b> <b>Itraconazole</b> <b>Posaconazole</b> <b>Voriconazole</b></p>	<p align="center">↑ BOC ↑ kétoconazole ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ voriconazole</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le kétoconazole (400 mg 2 f.p.j.) et le BOC (dose unique de 400 mg) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du BOC (ASC, ↑ 131 %, C<sub>max</sub>, ↑ 41 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le BOC ou le kétoconazole.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du kétoconazole, de l'itraconazole, du voriconazole ou du posaconazole peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Lorsque l'administration conjointe est nécessaire, les doses quotidiennes de kétoconazole et d'itraconazole ne doivent pas excéder 200 mg.</p>

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<b>Antigoutteux</b>		
<p style="text-align: center;"><b>Colchicine</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ colchicine</p>	<p>On s'attend à ce que les taux de colchicine augmentent significativement; une toxicité fatale a été rapportée avec la colchicine lorsqu'elle a été administrée avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p> <p>La colchicine ne doit pas être administrée en association avec VICTRELIS™ aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Traitement des accès de goutte (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : 0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose, puis 0,3 mg (demi-comprimé) 1 heure plus tard. Attendre au moins 3 jours avant de prendre une autre dose.</p> <p>Prophylaxie des accès de goutte (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : si le schéma thérapeutique initial était de 0,6 mg 2 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg 1 f.p.j.; s'il était de 0,6 mg 1 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (pendant un traitement avec VICTRELIS™) : dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg 2 f.p.j.).</p>
<b>Anti-infectieux</b>		
<p style="text-align: center;"><b>Clarithromycine</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ clarithromycine</p>	<p>Les concentrations de la clarithromycine peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™; toutefois, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale.</p>

<b>Classe/ Nom du médicament administré conjointement</b>	<b>Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement</b>	<b>Répercussions cliniques</b>
<b><i>Antimycobactériens</i></b>		
<b>Rifabutine</b>	↓ BOC ↑ rifabutine	On s'attend à une augmentation des taux de rifabutine, alors que les concentrations du BOC peuvent diminuer. Les doses n'ont pas été établies lorsque la rifabutine est administrée conjointement avec VICTRELIS™. L'administration conjointe de la rifabutine avec VICTRELIS™ n'est pas recommandée.
<b><i>Bloqueurs des canaux calciques, dihydropyridines</i></b>		
<b>Félodipine Nifédipine Nicardipine</b>	↑ bloqueurs des canaux calciques dihydropyridiniques	Les concentrations plasmatiques des bloqueurs des canaux calciques dihydropyridiniques peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique est recommandée.
<b><i>Corticostéroïdes en inhalation</i></b>		
<b>Budésonide Fluticasone</b>	↑ budésonide ↑ fluticasone	L'administration concomitante du budésonide ou de la fluticasone en inhalation et de VICTRELIS™ peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide ou de la fluticasone, entraînant une réduction significative des concentrations sériques du cortisol. Si possible, éviter l'administration conjointe, surtout pour une durée prolongée.
<b><i>Corticostéroïdes à action générale</i></b>		
<b>Dexaméthasone</b>	↓ BOC	L'administration conjointe de VICTRELIS™ et d'inducteurs du CYP3A4/5 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du BOC, et donc de l'efficacité thérapeutique. Par conséquent, cette association devrait être évitée et administrée avec prudence si jugée nécessaire.
<b><i>Antagoniste des récepteurs de l'endothéline</i></b>		
<b>Bosentan</b>	↑ bosentan	Les concentrations du bosentan peuvent augmenter avec l'administration de VICTRELIS™. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique étroite doit être assurée.

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<b>Antiviraux contre le VHC</b>		
<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé</b>	<p style="text-align: center;">↔ BOC</p> <p style="text-align: center;">↔ IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé (1,5 <math>\mu</math>g/kg par semaine par voie sous-cutanée) et le BOC (400 mg 3 f.p.j.) indiquent que l'exposition au BOC et à l'IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé n'a pas été modifiée de façon significative lors de la prise concomitante de ces deux médicaments. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou l'interféron alfa-2b péguylé. L'interaction entre le BOC et l'interféron alfa-2b péguylé n'a pas été évaluée.</p>
<b>Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
<b>Éfavirenz</b>	<p style="text-align: center;">↓ BOC</p> <p style="text-align: center;">↔ éfavirenz</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz (600 mg par jour) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une diminution des concentrations plasmatiques minimales du BOC (<math>C_{min}</math>, ↓44 %). La portée clinique de cette réduction des concentrations plasmatiques du BOC lors de l'effet minimal n'a pas été évaluée directement.</p>
<b>Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
<b>Ténofovir</b>	<p style="text-align: center;">↔ BOC</p> <p style="text-align: center;">↑ ténofovir</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le ténofovir (300 mg par jour) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir (<math>C_{max}</math>, ↑ 32 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou le ténofovir.</p>

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<b>Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs de la protéase (IP)</b>		
<b>Ritonavir</b>	<p style="text-align: center;">↓ BOC ↑ ou ↓ IP du VIH</p>	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le ritonavir (100 mg par jour) et le BOC (400 mg 3 f.p.j.) n'indiquent aucun changement notable des concentrations plasmatiques du BOC (<math>C_{max}</math>, ↓ 27 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou le ritonavir. On ne connaît pas l'effet des IP potentialisés par le ritonavir sur l'exposition au bocéprévir. L'effet du BOC sur les concentrations des IP du VIH est inconnu.</p>
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>		
<p style="text-align: center;"><b>Atorvastatine</b> <b>Rosuvastatine</b> <b>Pravastatine</b> <b>Fluvastatine</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine ↑ pravastatine ↑ fluvastatine</p>	<p>On s'attend à une augmentation des concentrations d'atorvastatine et de rosuvastatine. Augmenter soigneusement la dose d'atorvastatine et ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 20 mg lorsqu'elle est administrée conjointement avec VICTRELIS™.</p> <p>L'effet de l'interaction médicamenteuse avec la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine n'a pas été évalué, par conséquent, il faut user de prudence lors de l'administration.</p>
<b>Immunosuppresseurs</b>		
<p style="text-align: center;"><b>Cyclosporine</b> <b>Sirolimus</b> <b>Tacrolimus</b></p>	<p style="text-align: center;">↑ immunosuppresseurs</p>	<p>On s'attend à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de la cyclosporine, du sirolimus et du tacrolimus lorsqu'ils sont administrés conjointement avec VICTRELIS™. Une surveillance étroite des concentrations sanguines de ces immunosuppresseurs est recommandée.</p>

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<b>Bêta-agonistes en inhalation</b>		
<b>Salmétérol</b>	↑ salmétérol	Les concentrations du salmétérol peuvent augmenter lorsqu'il est administré conjointement avec VICTRELIS™. L'utilisation concomitante du salmétérol en inhalation et de VICTRELIS™ n'est pas recommandée en raison du risque d'événements cardiovasculaires associés au salmétérol, dont un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
<b>Dépendance aux analgésiques narcotiques et opioïdes</b>		
<b>Buprénorphine Méthadone</b>	↑ ou ↓ buprénorphine ↑ ou ↓ méthadone	Les concentrations plasmatiques de la buprénorphine ou de la méthadone peuvent augmenter ou diminuer lorsqu'elles sont administrées conjointement avec VICTRELIS™. Cette association n'a toutefois pas fait l'objet d'études. Une surveillance clinique est recommandée étant donné qu'il pourrait être nécessaire de modifier la dose de la buprénorphine ou de la méthadone pendant le traitement conjoint avec VICTRELIS™.
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>		
<b>Diflunisal</b>  <b>Ibuprofène</b>	↔ BOC  ↔ BOC	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le diflunisal (250 mg 2 f.p.j.) et le BOC (800 mg 3 f.p.j.) n'ont indiqué aucune variation importante des concentrations du BOC ( $C_{min}$ , ↑ 31 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou le diflunisal.  Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'ibuprofène (600 mg 3 f.p.j.) et le BOC (dose unique de 400 mg) n'ont indiqué aucune variation significative sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour VICTRELIS™ ou l'ibuprofène.

Classe/ Nom du médicament administré conjointement	Effet sur la concentration du BOC ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<i>Contraceptifs hormonaux oraux</i>		
<b>Drospirénone/éthinyloestradiol</b>	↑ drospirénone ↓ éthinyloestradiol	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le BOC (800 mg 3 f.p.j.) et le contraceptif oral associant la drospirénone et l'éthinyloestradiol (3 mg/0,02 mg par jour) à l'état d'équilibre indiquent une augmentation de l'exposition générale à la drospirénone (ASC, 99 %; C<sub>max</sub>, 57 %) sans effet marqué sur l'exposition à l'éthinyloestradiol (ASC, ↓ 24 % et C<sub>max</sub>, ↔).</p> <p>Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales.</p> <p>L'administration conjointe de VICTRELIS™ et de la drospirénone est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>).</p>



## PEGETRON®

On a montré que la ribavirine inhibe *in vitro* la phosphorylation de la zidovudine et de la stavudine, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore toutefois la portée de ces observations sur le plan clinique. Cependant, ces observations *in vitro* laissent entrevoir la possibilité que l'emploi concomitant de ribavirine et de zidovudine ou de stavudine puisse mener à une augmentation du titre de VIH plasmatique. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les taux plasmatiques d'ARN du VIH des patients traités par la ribavirine et l'un de ces deux agents. Advenant une hausse de ces taux, l'emploi de ribavirine et de l'INTI doit être réévalué.

L'utilisation d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association avec d'autres nucléosides, s'est soldée par une acidose lactique. Du point de vue pharmacologique, la ribavirine entraîne *in vitro* une augmentation des métabolites phosphorylés des nucléosides puriniques. Cet effet pourrait accroître le risque d'acidose lactique induite par les analogues des nucléosides puriniques (p. ex., la didanosine ou l'abacavir). L'administration concomitante de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée. Des cas de toxicité mitochondriale, en particulier l'acidose lactique et la pancréatite, parfois fatals, ont été signalés.

On ne peut écarter le risque accru d'apparition de neuropathie périphérique associé aux traitements combinant la telbivudine et un interféron alpha (standard ou pégyulé) ou bêta. Ce risque peut survenir lorsque le médicament est utilisé en concomitance avec un interféron autre que l'interféron alfa-2a pégyulé. 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 d'interféron alfa-2a pégyulé administrés une fois par semaine, 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.

Il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité de l'association de PEGETRON® à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) chez les patients infectés à la fois par le VIH et le VHC. Ces patients pourraient être plus susceptibles d'être atteints d'une acidose lactique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on associe PEGETRON® à un traitement HAART chez de tels patients.

Étant donné la longue demi-vie de la ribavirine, toute interaction demeure possible pendant les 2 mois qui suivent la fin du traitement par PEGETRON® (ce qui correspond à 5 fois la demi-vie de la ribavirine).

Rien n'indique que la ribavirine interagit avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou les inhibiteurs de protéases.

Antiacide : On a noté une diminution de la biodisponibilité de la ribavirine (600 mg) lorsque cette substance est administrée avec un antiacide renfermant de l'hydroxyde de magnésium, de l'hydroxyde d'aluminium et de la siméthicone, de même qu'une diminution de l'ASC<sub>0-12h</sub> de 14 %. On ne considère pas que cette interaction a une quelconque portée clinique.

### **Interactions médicament-aliment**

Une exposition accrue au bocéprévir a été observée après l'administration avec des aliments. VICTRELIS TRIPLE™ doit être administré avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au bocéprévir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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 par l'interféron alfa-2b péguylé. De plus, ces derniers ont été signalés 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.

### **Millepertuis (*Hypericum perforatum*)**

L'administration conjointe du millepertuis et de VICTRELIS TRIPLE™ peut entraîner une perte de la réponse virologique à VICTRELIS TRIPLE™ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les capsules PEGETRON® (ribavirine) ne sont indiquées que pour l'administration par voie orale.

La poudre pour solution injectable PEGETRON® (interféron alfa-2b péguylé) s'administre par voie sous-cutanée à l'aide soit des seringues de plastique jetables, soit du dispositif d'administration unidose REDIPEN® et des aiguilles jetables fournies avec ce médicament.

Les capsules VICTRELIS™ (bocéprévir) ne sont indiquées que pour l'administration par voie orale.

**Il est important de prendre une dose de VICTRELIS™ (800 mg) trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures).**

Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ ne doit être entrepris que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite C.

### **Dose recommandée**

Dans le traitement des patients adultes qui sont infectés par le génotype 1 du VHC, les recommandations posologiques pour les trois médicaments constituant le traitement sont les suivantes :

#### **PEGETRON®**

La dose recommandée des capsules PEGETRON® (ribavirine) est de 800 - 1 400 mg par jour, en fonction du poids du patient (voir Tableau 6). Les capsules de ribavirine doivent être administrées chaque jour, par voie orale, en deux doses fractionnées (matin et soir) avec de la nourriture.

La dose recommandée de poudre pour solution injectable PEGETRON<sup>®</sup> (interféron alfa-2b péguylé) est de 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée (voir Tableau 6). L'interféron alfa-2b péguylé doit être administré une fois par semaine.

**Tableau 6 – Recommandations posologiques pour PEGETRON<sup>®</sup> chez les patients n'ayant jamais été traités et ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique<sup>a</sup>**

	Poids du patient (kg)	IFNα-2b péguylé Poudre pour solution injectable		Capsules de ribavirine	
		Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format du REDIPEN <sup>®</sup> (µg/0,5 mL) <sup>b</sup>	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
<b>Patients n'ayant jamais été traités</b>	40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
	51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
	66 à 80	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
	81 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
	> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)
<b>Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique</b>	40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
	51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
	66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
	86 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
	> 105	1,5	*	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

IFNα-2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé

a : La dose quotidienne des capsules PEGETRON<sup>®</sup> (ribavirine) est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

b : Après reconstitution conformément aux directives

\* : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient.

## VICTRELIS<sup>™</sup>

La dose recommandée de VICTRELIS<sup>™</sup> est de 800 mg (quatre capsules de 200 mg) par voie orale trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures) avec des aliments (avec un repas ou une collation).

### Durée du traitement

Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent de celles étudiées dans les études cliniques de phase 3 (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Un traitement axé sur la réponse est recommandé pour la plupart des patients, mais un schéma thérapeutique prolongé est recommandé pour certains groupes cibles (p. ex. les patients atteints d'une cirrhose).

### **Interruption du traitement selon la règle de futilité**

Il est recommandé de cesser le traitement chez tous les patients :

- 1) ayant un taux d'ARN du VHC ≥ 100 UI/mL à la semaine 12; ou
- 2) ayant un taux confirmé d'ARN du VHC détectable à la semaine 24.

Les recommandations concernant la durée du traitement sont décrites ci-dessous et reprises dans les paragraphes subséquents :

- Patients n'ayant jamais été traités
  - Patients sans cirrhose
  - Patients présentant une faible réponse à l'interféron
  - Patients atteints de cirrhose
- Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique avec l'interféron pégyulé et la ribavirine.
  - Patients (ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute) sans cirrhose
  - Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur
  - Patients atteints de cirrhose

### **Durée du traitement recommandée pour les patients n'ayant jamais été traités**

#### Patients sans cirrhose

Amorcer le traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> pour quatre semaines (semaines de traitement 1 à 4), selon les recommandations posologiques présentées au tableau 6.

Ajouter VICTRELIS<sup>™</sup> au traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> à partir de la semaine 5. Selon le taux d'ARN du VHC du patient aux semaines 8, 12 et 24, se reporter aux directives suivantes du traitement axé sur la réponse (TAR) afin d'établir la durée du traitement (voir Tableau 7).

**Tableau 7 – Durée du traitement au moyen de VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup> selon les directives du traitement axé sur la réponse chez les patients sans cirrhose n'ayant jamais été traités**

ÉVALUATION <sup>a</sup> (taux d'ARN du VHC <sup>b</sup> )		MESURE
À la semaine 8	À la semaine 24	
Indétectable	Indétectable	Cesser l'administration de VICTRELIS TRIPLE <sup>™</sup> à la semaine 28. Le traitement est terminé.
Détectable	Indétectable	1. Poursuivre l'administration de VICTRELIS TRIPLE <sup>™</sup> jusqu'à la semaine 28, puis 2. Administrer PEGETRON <sup>®</sup> jusqu'à la semaine 48.

- a : **Règle de futilité : Si le patient présente un taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à 100 UI/mL à la semaine 12, ou si le patient présente un taux confirmé d'ARN du VHC détectable à la semaine 24, cesser l'administration des trois médicaments.**
- b : Dans les études cliniques, le taux plasmatique d'ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS\* TaqMan\* dont la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL et la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

#### Patients présentant une faible réponse à l'interféron

Il faut envisager un traitement chez les patients n'ayant jamais été traités présentant une faible réponse à l'interféron (diminution  $< 1,0\text{-log}_{10}$  de l'ARN du VHC à la semaine 4 avec l'interféron alpha pégyulé et la ribavirine seuls), qui consiste en PEGETRON<sup>®</sup> pendant 4 semaines, selon les recommandations posologiques présentées au tableau 6, puis VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

### Patients atteints de cirrhose

Les patients présentant une cirrhose compensée doivent recevoir PEGETRON<sup>®</sup> pendant 4 semaines, selon les recommandations posologiques présentées au tableau 6, puis VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> pendant 44 semaines.

**Durée du traitement recommandée pour les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique**  
Patients sans cirrhose (ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute)  
Amorcer le traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> pour quatre semaines (semaines de traitement 1 à 4), selon les recommandations posologiques présentées au tableau 6.

Ajouter VICTRELIS<sup>™</sup> au traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> à partir de la semaine 5. Selon le taux d'ARN du VHC du patient aux semaines 8, 12 et 24, se reporter aux directives suivantes du traitement axé sur la réponse (TAR) afin d'établir la durée du traitement (voir Tableau 8).

**Tableau 8 – Durée du traitement, selon les directives du traitement axé sur la réponse, chez les patients sans cirrhose ayant déjà connu un échec thérapeutique (patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute)<sup>a</sup>**

ÉVALUATION <sup>b</sup> (taux d'ARN du VHC <sup>c</sup> )		MESURE
À la semaine 8	À la semaine 24	
Indéetectable	Indéetectable	Cesser l'administration de VICTRELIS TRIPLE <sup>™</sup> à la semaine 36. Le traitement est terminé.
Déetectable	Indéetectable	1. Poursuivre l'administration des trois médicaments jusqu'à la semaine 36, puis 2. Administrer PEGETRON <sup>®</sup> jusqu'à la semaine 48.

- a : Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique avec l'interféron alpha pégyulé et la ribavirine : patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur (patients présentant une diminution de la charge virale de l'ARN du VHC  $\geq 2 \log_{10}$  à la semaine 12 mais n'ayant jamais obtenu une réponse virologique soutenue); patients ayant connu une rechute (patients présentant un taux d'ARN du VHC indéetectable à la fin du traitement antérieur, puis déetectable par la suite).
- b : **Règle de futilité : Si le patient présente un taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à 100 UI/mL à la semaine 12, ou si le patient présente un taux confirmé d'ARN du VHC déetectable à la semaine 24, cesser l'administration des trois médicaments.**
- c : Dans les études cliniques, le taux plasmatique d'ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS\* TaqMan\* dont la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL et la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

### Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur

Le traitement axé sur la réponse n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une réduction de moins de  $2 \log_{10}$  du taux d'ARN du VHC à la semaine 12 lors d'un traitement antérieur avec l'interféron alpha pégyulé et la ribavirine. Si le traitement est envisagé dans leur cas, ces patients devront recevoir PEGETRON<sup>®</sup> pendant 4 semaines, selon les recommandations présentées au tableau 6, puis VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement axé sur la réponse chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur.

### Patients atteints de cirrhose

Les patients présentant une cirrhose compensée doivent recevoir PEGETRON<sup>®</sup> pendant 4 semaines, selon les recommandations posologiques présentées au tableau 6, puis VICTRELIS<sup>™</sup> en association avec PEGETRON<sup>®</sup> pendant 44 semaines.

### Ajustement de la posologie

#### **PEGETRON<sup>®</sup>**

En général, on peut ajuster la posologie de PEGETRON<sup>®</sup> en fonction de la tolérance du patient au traitement. Si des effets indésirables graves se manifestent en cours de traitement ou si on obtient des anomalies des constantes biologiques, il convient de modifier la posologie ou d'interrompre temporairement le traitement par l'interféron alfa-2b pégyulé ou la ribavirine, ou par les deux médicaments à la fois, 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 par VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup>.

### Ajustement de la posologie lors du traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> (ribavirine) – Hémoglobinémie

Il est recommandé de réduire la dose de ribavirine chez les patients n'ayant jamais été traités ou ayant déjà connu un échec thérapeutique et dont l'hémoglobinémie a chuté sous les 100 g/L (voir Tableau 9). On doit mettre définitivement fin au traitement par VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup> chez tout patient dont l'hémoglobinémie passe sous le seuil de 85 g/L.

**Tableau 9 – Réduction de la dose des capsules de ribavirine**

	<b>Dose de départ (mg)</b>	<b>Dose après la 1<sup>re</sup> réduction (mg)</b>	<b>Dose après la 2<sup>e</sup> réduction, le cas échéant (mg)</b>
<b>Patients n'ayant jamais été traités</b>	800	600	400
	1 000	800	600
	1 200	1 000	800
	1 400	1 000	800
<b>Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique</b>	800	600	400
	1 000	800	600
	1 200	800	600
	1 400	1 000	800

Chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire stable, on recommande de réduire la dose de ribavirine si l'hémoglobinémie est abaissée de 20 g/L ou plus durant 4 semaines consécutives au cours du traitement. De plus, le patient cardiaque dont l'hémoglobinémie demeure inférieure à 120 g/L, en dépit de l'administration d'une dose réduite durant 4 semaines, devra abandonner le traitement par VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup>.

### Ajustement de la posologie lors du traitement avec PEGETRON<sup>®</sup> (interféron alfa-2b pégyulé) –

#### Nombre de neutrophiles

Il est recommandé de réduire la dose d'interféron alfa-2b pégyulé chez les patients dont le nombre de neutrophiles chute sous les  $0,75 \times 10^9/L$ . (voir Tableau 10). Il convient d'interrompre le traitement par VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup> définitivement si le nombre de neutrophiles passe sous les  $0,5 \times 10^9/L$ .

**Tableau 10 – Réduction de la dose de la poudre pour solution injectable PEGETRON® (interféron alfa-2b péguylé)**

	Dose de départ (µg/kg/semaine)	Dose après la 1 <sup>re</sup> réduction (µg/kg/semaine)	Dose après la 2 <sup>e</sup> réduction, le cas échéant (µg/kg/semaine)
<b>Patients n’ayant jamais été traités et patients ayant déjà connu un échec thérapeutique</b>	1,5	1	0,5

Ajustement de la posologie lors du traitement avec PEGETRON® – Valeurs d’analyse de laboratoires  
Voici les lignes directrices ayant servi à l’ajustement des doses au cours des études cliniques, mises au point d’après les valeurs d’analyses de laboratoire.

**Tableau 11 – Ajustement de la posologie chez les patients**

		Réduire seulement la dose de ribavirine si <sup>a</sup> :	Réduire seulement la dose d’IFNα-2b péguylé si <sup>b</sup> :	Abandonner le traitement d’association si :
<b>Patients n’ayant jamais été traités et patients ayant déjà connu un échec thérapeutique</b>	<b>Hémoglobinémie</b>	< 100 g/L	-	< 85 g/L
	<b>Hémoglobinémie chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie stable</b>	Baisse ≥ 20 g/L de l’hémoglobinémie pendant 4 semaines consécutives durant le traitement (réduction posologique définitive)		< 120 g/L après 4 semaines à la dose réduite
	<b>Nombre de leucocytes</b>	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L
	<b>Nombre de neutrophiles</b>	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L
	<b>Nombre de plaquettes</b>	-	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25 x 10 <sup>9</sup> /L
	<b>Bilirubine conjugée</b>	-	-	2,5 fois la limite supérieure de la normale
	<b>Bilirubine libre</b>	> 5 mg/dL	-	> 4 mg/dL (pendant > 4 semaines)
	<b>Créatinine</b>	-	-	> 2,0 mg/dL
	<b>ALT/AST</b>	-	-	2 fois la valeur préthérapeutique ET > 10 fois la limite supérieure de la normale

IFNα-2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé

<sup>a</sup> : Réduction de la dose de ribavirine : La 1<sup>re</sup> réduction de la dose de ribavirine chez les patients adultes est de 200 mg/jour, sauf chez les patients qui reçoivent la dose de 1 400 mg; elle est alors de 400 mg/jour. Le cas échéant, la 2<sup>e</sup> réduction de dose de ribavirine est d’un autre 200 mg/jour.

<sup>b</sup> : Réduction de la dose d’interféron alfa-2b péguylé : La dose d’interféron alfa-2b péguylé doit être réduite par paliers de 0,5 µg/kg/semaine.

## **VICTRELIS™**

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de VICTRELIS™. VICTRELIS™ ne doit pas être administré sans interféron alpha péguylé et ribavirine.

### Ajustements posologiques dans les populations particulières

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de VICTRELIS™ n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Les personnes présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ne doivent pas être traitées par VICTRELIS TRIPLE™ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de VICTRELIS™ n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique**). L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS™ n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une cirrhose décompensée. VICTRELIS TRIPLE™ est contre-indiqué chez les patients présentant une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [classes B et C]).

### Dose oubliée

#### **PEGETRON®**

#### Ribavirine

Si un patient oublie une dose de ribavirine, la dose oubliée doit être prise dès que possible, le même jour. Si 24 heures se sont déjà écoulées, le patient doit se renseigner auprès de son médecin sur ce qu'il doit faire. Le patient ne doit jamais prendre deux doses de médicament à la fois.

#### Interféron alfa-2b péguylé

Si un patient oublie une dose d'interféron alfa-2b péguylé, la dose oubliée doit être prise dès que possible, le même jour, ou le lendemain, et il doit continuer de suivre le schéma posologique prescrit par son médecin. Si plusieurs jours se sont déjà écoulés, le patient doit consulter son médecin pour savoir ce qu'il doit faire. Le patient ne doit jamais prendre deux doses de médicament à la fois.

## **VICTRELIS™**

Si un patient oublie une dose et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante.

Si un patient oublie une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, il doit prendre la dose omise avec des aliments, puis reprendre l'horaire régulier.

### Traitements concomitants

On a utilisé avec succès l'acétaminophène pour atténuer la fièvre et les céphalées qui peuvent accompagner le traitement par l'interféron alfa-2b péguylé. La dose d'acétaminophène recommandée est de 500 mg à 1 g, prise 30 minutes avant l'administration de la solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé. La dose maximale d'acétaminophène est de 1 g, 4 f.p.j. 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.

### **Pour préparer la solution à partir de la poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b**

Avant d'injecter la solution préparée à partir de la poudre pour solution injectable interféron alfa-2b péguylé à l'aide du dispositif d'administration unidose REDIPEN<sup>®</sup>, il faut activer les deux cartouches, selon les directives, pour mélanger la poudre et le diluant stérile de manière à obtenir une solution. La poudre doit être complètement dissoute. La dose prescrite d'interféron alfa-2b péguylé doit être choisie sur le cadran et injectée par voie sous-cutanée.

Comme c'est le cas pour tout médicament à usage parentéral, il faut examiner la solution reconstituée avant de l'administrer. Ne pas utiliser si un changement de couleur est noté.

L'interféron alfa-2b péguylé doit être administré à la température ambiante.

### **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

### **VICTRELIS™**

Des doses quotidiennes pouvant atteindre 3 600 mg ont été administrées à des volontaires en santé pendant 5 jours sans qu'aucun effet symptomatique ne soit observé.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec VICTRELIS™. Lors d'un surdosage, un traitement d'appoint général doit être instauré, y compris une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. VICTRELIS™ n'est pas éliminé par dialyse.

### **PEGETRON<sup>®</sup>**

Nous disposons de peu de données sur le surdosage. Les principaux effets du surdosage ont été une augmentation de l'incidence et de la gravité des effets indésirables signalés après la prise de doses thérapeutiques de PEGETRON<sup>®</sup>. Les événements indésirables graves signalés lors de cas de surdosage de PEGETRON<sup>®</sup> comprenaient : labilité affective, anémie, anxiété, ataxie, bursite, déshydratation, dépression, fatigue, hallucinations, hallucinations auditives, hyperesthésie, hypothyroïdie, troubles mentaux, myalgie, nausées, surdosage intentionnel, neutropénie, paranoïa, pneumonie, pyrexie, idées suicidaires, tentatives de suicide, troubles thyroïdiens, infections urinaires et vomissements. Dans les cas de surdosage, le traitement des symptômes et une surveillance étroite du patient sont recommandés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la posologie**).

Dans le cadre des études cliniques ayant porté sur l'administration de ribavirine et d'interféron alfa-2b, la plus forte surdose signalée s'élevait à 10 g de ribavirine (50 capsules dosées à 200 mg) prise avec une dose de  $39 \times 10^6$  unités d'interféron alfa-2b (13 injections sous-cutanées de  $3 \times 10^6$  UI chacune). Le patient a été mis en observation à l'urgence pendant deux jours. Aucun événement indésirable pouvant être imputable à cette surdose n'a été observé pendant ce laps de temps.

**Ribavirine** : L'absorption de la ribavirine est en général terminée au bout d'une heure. Le traitement d'un surdosage par la ribavirine consiste donc à mettre en œuvre les mesures d'appoint habituelles et à surveiller les signes vitaux et l'état clinique du patient. On ne connaît pas d'antidote spécifique de la ribavirine. Bien qu'on ne dispose pas de données à ce sujet, on peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer la partie de médicament non encore absorbée. L'hémodialyse n'a pour ainsi dire aucun effet sur les taux de ribavirine.

**Interféron alfa-2b péguylé** : La ligne de démarcation entre la dose thérapeutique et le surdosage d'interféron alfa-2b péguylé n'est pas clairement établie. Les symptômes de surdosage peuvent comprendre une amplification des effets indésirables, notamment des symptômes pseudo-grippaux, une leucopénie ou une thrombocytopénie 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 par l'interféron alfa-2b péguylé. Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire, comme l'hypotension et l'arythmie, peuvent nécessiter un traitement d'appoint.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

#### **VICTRELIS™**

**Bocéprévir** : VICTRELIS™ est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. VICTRELIS™ se lie de façon covalente, mais réversible, à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3/4A par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-cétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

#### **PEGETRON®**

On ne connaît pas le mécanisme grâce auquel le traitement par PEGETRON® inhibe l'ARN du VHC.

**Ribavirine** : Le mécanisme par lequel la ribavirine exerce son effet sur le VHC reste à élucider. Aux concentrations physiologiques, ni la ribavirine ni ses métabolites nucléotidiques intracellulaires n'ont montré d'action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du VHC ou contre la réplication du VHC. À l'issue de plusieurs études cliniques portant sur l'administration de ribavirine sous sa forme orale en monothérapie pour traiter l'hépatite C chronique, on a conclu que la ribavirine n'éliminait pas le VHC du sérum, pas plus qu'elle n'améliorait les données histologiques hépatiques après 6 à 12 mois de traitement et une période de postobservation de 6 mois. Toutefois, à la lumière de la réduction de la charge virale qui a été observée, il a été démontré que la ribavirine augmente l'efficacité de l'interféron alfa-2b péguylé lorsqu'elle est utilisée en association avec ce médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique.

**Interféron alfa-2b péguylé** : L'interféron alfa-2b péguylé renferme une forme modifiée d'interféron alfa-2b recombinant, obtenue par conjugaison covalente avec une chaîne de monométhoxypolyéthylène glycol (PEG, poids moléculaire moyen de 12 000 daltons). La molécule entière a un poids moléculaire moyen d'environ 31 000 daltons. Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* portent à croire que l'activité biologique de l'interféron alfa-2b péguylé est attribuable à la fraction interféron alfa-2b.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules. Des études avec d'autres interférons ont permis de démontrer une spécificité propre à l'espèce. Cependant, certaines espèces de singe, p. ex., le singe rhésus, sont sensibles à la stimulation pharmacodynamique lors d'une exposition aux interférons humains de type I. 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 certaines enzymes. On croit que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réactions des cellules à l'interféron, notamment l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées, la suppression de la prolifération cellulaire et d'autres effets immunomodulateurs tels que l'intensification de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. N'importe laquelle de ces réactions, voire toutes ces réactions, peuvent contribuer aux effets thérapeutiques des interférons.

## **Pharmacodynamie**

### **VICTRELIS™**

#### **Évaluation de l'effet de VICTRELIS™ sur l'intervalle QTc**

Dans une étude à quatre volets, avec permutation, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition au hasard, on a évalué l'effet du bocéprévir sur l'intervalle QT/QTc à des doses de 800 mg 3 f.p.j. (doses thérapeutiques) et à des doses de 1 200 mg 3 f.p.j. chez 36 sujets en santé ayant reçu des doses multiples pendant 5 jours. Les concentrations maximales moyennes aux doses de 800 mg et de 1 200 mg étaient de 1 690 ng/mL et de 1 940 ng/mL, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée entre le bocéprévir et le placebo quant à l'intervalle QTc. Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 et de 1 940 ng/mL du bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF, ajusté en fonction du placebo, étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF, ajusté en fonction du placebo, ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement. Par conséquent, dans cette étude permettant de déceler de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

## **Pharmacocinétique**

### **Bocéprévir**

Chaque capsule VICTRELIS™ contient un mélange de deux diastéréoisomères en quantités à peu près égales. Dans le plasma, le rapport de ces diastéréoisomères est d'environ 2:1 pour le SCH 534128, qui est pharmacologiquement actif. Les concentrations plasmatiques du bocéprévir présentées ci-dessous sont établies en tenant compte des deux diastéréoisomères.

Les propriétés pharmacocinétiques du bocéprévir ont été évaluées chez des adultes en santé et chez des patients infectés par le VHC (voir Tableau 12 ci-dessous et Tableau 22, **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**).

**Tableau 12 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à l'état d'équilibre chez des sujets en santé (n = 71)**

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>(τ)</sub> (ng h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
800 3 f.p.j.	1 723	3,0	5 408	159	717

ASC<sub>(τ)</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour chaque intervalle posologique à partir de 0.

Le profil pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de bocéprévir de 50 mg à 800 mg et de 100 mg à 1 200 mg, respectivement, a été évalué. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les patients en santé et chez ceux infectés par le VHC.

#### Absorption :

Après administration orale, le bocéprévir a été absorbé, sa concentration plasmatique maximale ayant été atteinte en 2 heures (T<sub>max</sub> médian). L'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> à l'état d'équilibre ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. L'accumulation est minime, et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ un jour de traitement au moyen d'une dose administrée trois fois par jour.

La biodisponibilité absolue de VICTRELIS™ n'a pas été évaluée.

#### Effets des aliments sur l'absorption orale

VICTRELIS™ doit être administré avec des aliments. Les aliments ont entraîné une augmentation de l'exposition au bocéprévir pouvant atteindre 60 %, à la dose de 800 mg trois fois par jour, lorsque le médicament était administré avec un repas, comparativement à l'administration à jeun. La biodisponibilité du bocéprévir était similaire, peu importe le type de repas (p. ex., repas riche ou faible en matières grasses) ou que le médicament ait été pris 5 minutes avant, pendant ou immédiatement après le repas. Par conséquent, VICTRELIS™ peut être pris sans égard au type de repas ou au moment lors du repas.

#### Distribution :

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen du bocéprévir est d'environ 717 L (n = 71) à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 % après l'administration d'une dose unique de VICTRELIS™ de 800 mg. Le bocéprévir est administré sous forme de mélange composé, à proportion égale, de deux diastéréoisomères rapidement interconvertis dans le plasma l'un des diastéréoisomères est pharmacologiquement actif alors que l'autre est inactif.

#### Métabolisme :

Selon des études *in vitro*, le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldo-cétoréductase, en métabolites cétoniques inactifs contre le VHC. Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les métabolites les plus abondants dans la circulation étaient un mélange diastéréoisomérique de métabolites cétoniques correspondant à une exposition moyenne environ quatre fois plus importante que celle du bocéprévir. Le bocéprévir subit également, dans une moindre mesure, un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4/5.

### Excrétion :

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination ( $t_{1/2}$ ) du bocéprévir est d'environ 3,0 heures (n = 71). La clairance corporelle totale (CL/F) moyenne du bocéprévir est d'environ 159 L/h (n = 71). Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 79 % et 9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et l'urine, respectivement, et environ 8 % et 3 % de la dose ont été éliminés sous forme de bocéprévir dans les fèces et l'urine. Ces données indiquent que le bocéprévir est éliminé principalement par le foie.

### **Ribavirine**

#### Absorption :

La ribavirine administrée par voie orale est absorbée rapidement et en grande partie. Cependant, comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue se situe entre 33 et 64 %. On a noté une relation linéaire entre la dose et l'ASC<sub>if</sub> après avoir administré des doses uniques de ribavirine allant de 200 à 1 200 mg. Le volume apparent de distribution de cette substance est d'environ 5 000 L. Les C<sub>max</sub> montrent que l'accumulation plasmatique de la ribavirine est environ 4,7 fois plus élevée après l'administration de doses répétées durant 6 semaines qu'après la prise d'une dose unique, mais il est possible que l'état d'équilibre n'ait pas encore été atteint au bout de 6 semaines. L'administration par voie orale de 600 mg de ribavirine 2 f.p.j. s'est traduite par une concentration plasmatique moyenne de 2 200 ng/mL (37 %). On a établi la demi-vie moyenne à 298 heures (30 %) après l'arrêt de l'administration de la ribavirine, ce qui reflète probablement la lente élimination de ce composé des espaces non plasmatiques.

La pharmacocinétique de la ribavirine est caractérisée par une grande variabilité intraindividuelle et interindividuelle (variabilité intraindividuelle de 30 % environ pour l'ASC et la C<sub>max</sub>). Cela pourrait s'expliquer par le métabolisme de premier passage considérable qu'elle subit de même que par son passage dans l'espace sanguin et au-delà.

#### Distribution :

Le mode de transport de la ribavirine dans les espaces non plasmatiques a surtout été étudié sur les globules rouges et on a conclu qu'il était principalement tributaire d'un transporteur nucléosidique équilibrant de type e<sub>s</sub>. Ce type de transporteur se retrouve sur pratiquement tous les types de cellules, ce qui explique sans doute le grand volume de distribution de ce composé. Le rapport des concentrations de ribavirine dans le sang entier et dans le plasma est d'environ 60 pour 1. L'excédent de ribavirine dans le sang entier se présente sous forme de ribavirine nucléotidique emprisonnée dans des érythrocytes.

#### Métabolisme :

La biotransformation de la ribavirine se fait par deux voies : 1) une voie réversible de phosphorylation dans les cellules nucléées, 2) une voie de dégradation par déribosylation et hydrolyse des amides qui aboutit à la formation d'un métabolite, le triazole carboxamide. La ribavirine et ses métabolites acide triazole carboxylique sont excrétés par voie rénale. Après l'administration, par voie orale, d'une dose de ribavirine de 600 mg marquée au  $^{14}\text{C}$ , à peu près 61 % et 12 % de la dose radioactive sont éliminés dans l'urine et les fèces respectivement en l'espace de 336 heures. On a retrouvé 17 % de la dose administrée sous forme inchangée.

Effet de la nourriture sur l'absorption de la ribavirine : Au cours d'une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration d'une dose unique, la prise de la ribavirine avec un repas à forte teneur en gras (841 kcal, 53,8 g de matières grasses, 31,6 g de protéines et 57,4 g de glucides) a entraîné une hausse de 70 % de l'ASC<sub>t</sub> (ASC du temps zéro à la dernière concentration mesurable) et de la C<sub>max</sub>. Il est possible que la biodisponibilité accrue notée durant cette étude découle d'un transit gastro-intestinal plus long de la ribavirine ou de la modification du pH gastro-intestinal. On ignore quelle peut être la portée des résultats de cette étude avec une dose unique sur le plan clinique. Lors de l'étude de base réalisée sur l'efficacité du médicament, les sujets devaient prendre la ribavirine avec des aliments de manière à obtenir des concentrations plasmatiques maximales de cette substance.

### **Interféron alfa-2b péguylé**

#### Absorption :

L'interféron alfa-2b péguylé est une forme d'interféron alfa-2b bien caractérisé, modifié par ajout de chaînes de polyéthylène glycol (« péguylation »), comprenant surtout de l'interféron monopéguylé et une petite quantité d'interféron dipéguylé et d'interféron alfa-2b libre. La demi-vie plasmatique de l'interféron alfa-2b péguylé est plus longue que celle de l'interféron alfa-2b non péguylé. L'interféron alfa-2b péguylé peut se transformer en interféron alfa-2b libre en se délestant des chaînes de PEG (« dépéguylation »). L'activité biologique des isomères péguylés est comparable sur le plan qualitatif, mais moins importante que celle de l'interféron alfa-2b libre.

#### Distribution :

Après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé par voie sous-cutanée, la concentration maximale sérique (C<sub>max</sub>) est atteinte dans un délai de 15 à 44 heures et se maintient pendant 48 à 72 heures. La C<sub>max</sub> et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) relatives à l'interféron alfa-2b péguylé augmentent avec la dose administrée. Le volume de distribution apparent est de 0,99 L/kg en moyenne.

L'administration de doses multiples entraîne l'accumulation d'interférons immunoréactifs. Cependant, l'activité biologique n'augmente que modestement, comme en témoignent les résultats du dosage biologique.

#### Métabolisme :

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination (t<sub>1/2</sub>) de l'interféron alfa-2b péguylé est d'environ 40 heures, avec une clairance apparente de 22,0 mL/h x kg. Les processus mis en jeu dans l'élimination des interférons chez l'homme n'ont pas encore été parfaitement élucidés. D'après l'analyse de régression rétrospective du rapport Cl/F de l'interféron alfa-2b péguylé et de la clairance de la créatinine réalisée à partir d'une base de données pondérées, on a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance apparente de l'interféron alfa-2b péguylé.

### **Analyse pharmacocinétique de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b péguylé administrés en association**

#### Administration :

Une analyse pharmacocinétique de la ribavirine a été réalisée chez des patients traités par PEGETRON® à partir d'échantillons de sérum prélevés au bout de 12, 24 et 48 semaines de traitement. D'après les modèles pharmacocinétiques, en recommandant des doses de 800 mg/jour de ribavirine pour les patients pesant moins de 65 kg, de 1 000 mg/jour pour ceux pesant entre 65 et 85 kg et de 1 200 mg/jour pour ceux pesant plus de 85 kg (en association avec de l'interféron alfa-2b péguylé administré à raison de 1,5 µg/kg) plutôt que l'emploi d'une dose universelle de 800 mg/jour, on a obtenu une augmentation du

taux de réponse soutenue<sup>1</sup> de 6,3 %. Cette augmentation était encore plus marquée (7,4 %) chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC que chez ceux infectés par un autre génotype de ce virus (3,8 %).

On a en outre noté une légère augmentation de 2,5 % du taux de toxicité – défini comme le pourcentage de patients présentant une hémoglobémie inférieure à 10,5 mg/dL à la quatrième semaine de traitement – par rapport à celui de la dose universelle de 800 mg/jour. Cette augmentation de la toxicité a été jugée bénigne et maîtrisable sur le plan clinique.

Pendant le traitement par PEGETRON<sup>®</sup>, les concentrations minimales d'interféron alfa-2b péguylé ont été atteintes au bout de 12, de 24 et de 48 semaines. Les concentrations mesurées de même que la tendance à l'accumulation observée étaient similaires à celles que l'on avait notées antérieurement dans le cadre de traitements de l'hépatite C chronique à l'aide d'interféron alfa-2b péguylé employé en monothérapie. Ces observations viennent confirmer l'absence d'interaction entre l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine sur le plan pharmacocinétique.

## **Populations et situations particulières**

### Enfants

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS<sup>™</sup> n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans. On n'a pas étudié le comportement pharmacocinétique de PEGETRON<sup>®</sup> chez des sujets de moins de 18 ans. L'efficacité et l'innocuité de PEGETRON<sup>®</sup> dans cette population n'ont pas été évaluées. VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup> est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C seulement chez les patients âgés de 18 ans et plus.

### Gériatrie (≥ 65 ans)

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS<sup>™</sup> indique que l'âge n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration d'une dose unique de 1,0 µg/kg par voie sous-cutanée d'interféron alfa-2b péguylé, l'âge des sujets n'a exercé aucun effet sur le comportement pharmacocinétique du médicament. Cette étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire pour détecter des différences entre les divers groupes d'âge des participants (fourchettes d'âge : de 20 à 45 ans et de 65 à 80 ans). L'âge du patient ne semble pas avoir de répercussions majeures non plus sur le comportement pharmacocinétique de la ribavirine. Toutefois, comme dans le cas des patients plus jeunes, on doit évaluer la fonction rénale des patients âgés avant d'entreprendre le traitement par VICTRELIS TRIPLE<sup>™</sup>.

### Sexe

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les adultes ayant reçu VICTRELIS<sup>™</sup>.

### Race

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS<sup>™</sup> indique que la race n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

---

<sup>1</sup> Le taux de réponse soutenue a été défini comme le pourcentage de patients qui présentaient toujours une réponse au traitement 24 semaines après la fin de ce dernier.

### Insuffisance hépatique

#### VICTRELIS™

Bocéprévir : Dans une étude menée auprès de patients atteints à divers degrés (léger, modéré et grave) d'insuffisance hépatique chronique stable, aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique**).

#### PEGETRON®

On dispose de peu de données sur le traitement par PEGETRON® de patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré. Dans une étude de phase I menée en mode parallèle auprès d'un petit nombre de patients (n = de 5 à 7 sujets par groupe) présentant divers degrés de dysfonctionnement hépatique (léger, modéré ou grave), on a observé, après l'administration d'une dose unique, une hausse de la C<sub>max</sub> proportionnelle à la gravité du dysfonctionnement hépatique ( $p < 0,05$ ). On n'a observé aucune différence statistiquement significative au chapitre de l'ASC<sub>t</sub>, néanmoins la petite taille de la population étudiée interdit quelque généralisation que ce soit.

Ribavirine : L'analyse du comportement pharmacocinétique de doses uniques de ribavirine administrées à des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou grave (classes A, B ou C de Child-Pugh) a révélé que l'absorption de cette substance est d'une ampleur similaire à celle observée chez les témoins sans dysfonctionnement hépatique.

Interféron alfa-2b péguylé : On n'a pas étudié le comportement pharmacocinétique de l'interféron alfa-2b péguylé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. L'emploi de VICTRELIS TRIPLE™ est donc contre-indiqué chez ce type de patients.

### Insuffisance rénale

Les personnes présentant un dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) ne doivent pas être traitées par VICTRELIS TRIPLE™ (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### VICTRELIS™

Bocéprévir : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et les sujets en santé quant aux paramètres pharmacocinétiques (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance rénale**). Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez ces patients et chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

#### PEGETRON®

Ribavirine : On a évalué la pharmacocinétique de la ribavirine chez un petit nombre de sujets présentant divers degrés d'atteinte rénale (n = 6 par groupe), à la suite de l'administration, par voie orale, d'une dose unique (400 mg) de ribavirine. On a observé une hausse à la fois de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>t</sub> de la ribavirine qui semblait proportionnelle au degré de dysfonctionnement rénal. La petite taille des échantillons étudiés ne permet pas de faire des recommandations posologiques valables et on ne peut donc pas recommander l'usage de VICTRELIS TRIPLE™ en présence d'un dysfonctionnement rénal modéré ou grave. Après avoir administré des doses uniques de ribavirine à des patients présentant un

dysfonctionnement rénal, on a noté que le comportement pharmacocinétique de ce composé était différent (augmentation de l'ASC<sub>tf</sub> et de la C<sub>max</sub>) de celui observé chez les témoins (clairance de la créatinine supérieure à 90 mL/minute). Cette observation semble imputable à la diminution de la clairance apparente chez ce type de patients.

Interféron alfa-2b péguylé : On a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance totale de l'interféron alfa-2b péguylé. Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses uniques (1,0 µg/kg) à des patients atteints d'insuffisance rénale, la C<sub>max</sub>, l'ASC et la demi-vie relatives à l'interféron alfa-2b péguylé ont augmenté parallèlement à la gravité de l'atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Compte tenu de la grande variabilité du comportement pharmacocinétique des interférons chez un même patient, la surveillance étroite des patients est recommandée pendant le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

### **Entreposage des emballages VICTRELIS TRIPLE™**

Entreposer les emballages de VICTRELIS TRIPLE™ au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

### **Entreposage du bocéprévir**

Le bocéprévir doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, jusqu'à exécution de l'ordonnance. Les patients peuvent conserver séparément le produit au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Le produit peut également être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à trois mois.

Conserver dans le contenant original.

### **Entreposage de la ribavirine**

Les capsules de ribavirine doivent être conservées séparément au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, ou à une température ambiante constante située entre 15 °C et 30 °C.

### **Entreposage de l'interféron alfa-2b péguylé**

Avant la mise en solution, l'interféron alfa-2b péguylé doit être conservé séparément au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Une fois la solution reconstituée, l'interféron alfa-2b péguylé devrait être utilisé immédiatement, mais il peut être conservé à une température de 2 °C à 8 °C pendant une période maximale de 24 heures. Ne pas congeler.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes posologiques

Vous trouverez la posologie recommandée à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

### **VICTRELIS™**

**Bocéprévir** : Les capsules de gélatine de bocéprévir sont indiquées pour l'administration par voie orale.

### **PEGETRON®**

**Ribavirine** : Les capsules de gélatine de ribavirine sont indiquées pour l'administration par voie orale.

**Interféron alfa-2b péguylé** : La poudre pour solution injectable interféron alfa-2b péguylé est indiquée pour l'administration par voie sous-cutanée.

### Composition

#### **VICTRELIS™**

**Bocéprévir** : Chaque capsule, faite de gélatine dure, comporte une coiffe opaque de couleur brun jaunâtre portant le logo de Merck inscrit à l'encre rouge et un corps opaque de couleur blanc cassé sur lequel figure le code « 314 » inscrit à l'encre rouge. Chaque capsule VICTRELIS™ contient 200 mg de bocéprévir et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients suivants : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les inscriptions sur la capsule sont inscrites à l'encre rouge. L'encre rouge contient les ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et gomme laque.

#### **PEGETRON®**

**Ribavirine** : Les capsules de ribavirine se présentent en capsules blanches, opaques, faites de gélatine dure et renfermant une poudre blanche. La capsule porte le logo de Schering-Plough et l'inscription « 200 mg » à l'encre bleue. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enveloppe de la capsule est constituée de gélatine, de laurylsulfate de sodium, de dioxyde de silicium et de dioxyde de titane.

**Interféron alfa-2b péguylé** : La poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé en dispositif d'administration unidose REDIPEN® se présente sous la forme d'une cartouche en verre à 2 compartiments : l'un, stérile, renferme l'interféron alfa-2b péguylé sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé, et l'autre, le diluant, c'est-à-dire de l'eau stérile pour préparations injectables. Chaque cartouche est fournie dans un stylo servant à la reconstitution de la solution, à la préparation de la dose et à l'administration sous-cutanée; elle permet d'administrer des doses de 80, de 100, de 120 ou de 150 µg dans 0,5 mL de solution reconstituée. Chaque REDIPEN® contient 108, 135, 162 ou 202,5 µg d'interféron alfa-2b péguylé. Après dilution de la poudre, on obtient un volume final de 0,675 mL de solution par REDIPEN®, en vue de l'administration d'un volume de solution reconstituée pouvant atteindre 0,5 mL. Les teneurs respectives de la solution sont de 160, de 200, de 240 et de 300 µg/mL. L'ingrédient actif contenu dans chaque REDIPEN® est l'interféron alfa-2b péguylé. Après reconstitution selon les directives du fabricant, chaque 0,5 mL de solution contient 0,75 mg de phosphate disodique

anhydre, 0,75 mg de phosphate monosodique dihydraté, 40 mg de saccharose et 0,05 mg de polysorbate 80.

### **Conditionnement**

VICTRELIS TRIPLE™ est offert dans les emballages décrits ci-après. Ils contiennent suffisamment de bocéprévir, de ribavirine et d'interféron alfa-2b pour 2 semaines de traitement :

#### **Dose pouvant être administrée : 80 µg/0,5 mL**

Chaque emballage contient deux boîtes de 84 capsules de bocéprévir pour un total de 168 capsules, deux boîtes de 28 capsules de ribavirine pour un total de 56 capsules, et 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) à 80 µg/REDIPEN®, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos.

#### **Dose pouvant être administrée : 100 µg/0,5 mL**

Chaque emballage contient deux boîtes de 84 capsules de bocéprévir pour un total de 168 capsules, deux boîtes de 28 capsules de ribavirine pour un total de 56 capsules, et 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) à 100 µg/REDIPEN®, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos.

#### **Dose pouvant être administrée : 120 µg/0,5 mL**

Chaque emballage contient deux boîtes de 84 capsules de bocéprévir pour un total de 168, deux boîtes de 35 capsules de ribavirine pour un total de 70 capsules, et 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) à 120 µg/REDIPEN®, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos.

#### **Dose pouvant être administrée : 150 µg/0,5 mL**

1. Chaque emballage contient deux boîtes de 84 capsules de bocéprévir pour un total de 168, deux boîtes de 42 capsules de ribavirine pour un total de 84 capsules, et 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) à 150 µg/REDIPEN®, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos.
2. Chaque emballage contient deux boîtes de 84 capsules de bocéprévir pour un total de 168, deux boîtes de 49 capsules de ribavirine pour un total de 98, 2 dispositifs d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) à 150 µg/REDIPEN®, 2 aiguilles de calibre 30 (0,3 x 8 mm), 4 tampons imbibés d'alcool et 2 porte-stylos.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### Dénomination commune :

bocéprévir  
ribavirine  
interféron alfa-2b péguylé

##### Nom chimique :

bocéprévir : (1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylméthyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-1-oxobutyl]-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxamide

ribavirine : 1-b-D-ribofuranosyl-1 H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

##### Formule moléculaire et poids moléculaire :

bocéprévir : C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>; 519,7

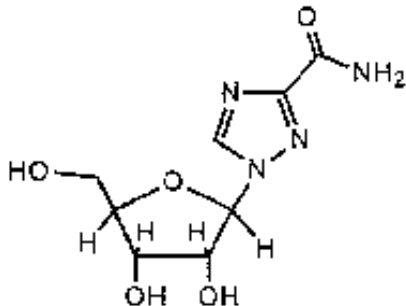
ribavirine : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>; 244,2

interféron alfa-2b péguylé : 31 994 daltons (fourchette de 30 000 à 34 000 daltons en raison du caractère hétérogène du PEG)

##### Formule développée :

bocéprévir

ribavirine



interféron alfa-2b péguylé : L'interféron alfa-2b péguylé est le fruit d'une conjugaison covalente entre l'interféron (IFN) alfa-2b recombinant et le monométhoxypolyéthylène glycol (PEG, poids moléculaire moyen de 12 000 daltons). L'interféron alfa-2b péguylé se compose surtout d'interféron monopéguylé (où chaque molécule d'IFN est fixée à une seule molécule de PEG) et d'une petite quantité d'interféron dipéguylé. On a répertorié 14 sites de liaison différents sur l'IFN alfa-2b.

### **Propriétés physicochimiques :**

#### **Bocéprévir**

Apparence : Le bocéprévir est une poudre amorphe blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Le bocéprévir est très soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, et légèrement soluble dans l'eau (1,5 mg/mL à 25 °C).

#### **Ribavirine**

Apparence : La ribavirine est une poudre cristalline blanche qui se présente dans une capsule de gélatine blanche opaque.

Solubilité : La ribavirine est très soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool déshydraté.

#### **Interféron alfa-2b péguylé**

Apparence : La poudre d'interféron alfa-2b péguylé pour solution injectable peut prendre la forme d'un solide blanc, entier ou en morceaux, ou encore d'une poudre blanche.

Solubilité : L'interféron alfa-2b péguylé, substance médicamenteuse, est soluble dans l'eau et en solution dans du phosphate de sodium à 0,02 M.

## **ÉTUDES CLINIQUES**

Reportez-vous à la monographie de PEGETRON<sup>®</sup> pour des renseignements sur les études cliniques portant spécifiquement sur PEGETRON<sup>®</sup>.

L'efficacité du bocéprévir dans le traitement de l'infection chronique par le VHC (génotype 1) a été évaluée dans des études cliniques de phase 3 menées auprès d'environ 1 500 patients adultes n'ayant jamais été traités (étude SPRINT-2) ou ayant déjà connu un échec thérapeutique (étude RESPOND-2).

### **Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)**

#### **Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole de l'étude**

L'étude SPRINT-2 (P05216) a été menée auprès de patients qui présentaient une infection par le génotype 1 du virus de l'hépatite C et qui n'avaient jamais été traités. Le tableau 13 résume le protocole et les données démographiques de l'étude clinique. Les patients ont été divisés en deux cohortes (cohorte 1/patients de race autre que noire et cohorte 2/patients de race noire), puis stratifiés selon le génotype de VHC (1a ou 1b) et la charge virale de l'ARN du VHC ( $\leq 400\,000$  UI/mL vs  $> 400\,000$  UI/mL).

**Tableau 13 – Étude P05216 (SPRINT-2) – Sommaire du protocole d'étude pour les cohortes 1 et 2 (tous les patients)**

Protocole	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique <sup>a</sup>	Durée totale (semaines)	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j.  IFN $\alpha$ -2b péguylé – 1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée  RBV – 600 mg à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose ajustée selon le poids)	<u>Témoin</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (Pbo/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	Pbo-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV--48	363	206/157 296/52/15 48,6 (18-75)
		<u>TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-24) <sup>b</sup>  OU  (BOC + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-24/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-20) <sup>c</sup>	BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-28  OU  BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	368	229/139 304/52/12 49,8 (21-76)
		<u>Non TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	BOC-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	366	221/145 295/55/16 48,9 (21-67)

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo

f.p.j. = fois par jour;

TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8)

Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC de la semaine 8 à la semaine 24)

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8 ou après, mais indétectable à la semaine 24)

**Règle de futilité :** Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 24.

**Tableau 14 – Caractéristiques initiales des patients présentant une infection chronique par le génotype 1 du VHC et n’ayant jamais été traités (SPRINT-2) dans la cohorte 1 et la cohorte 2 (tous les patients)**

	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV (TAR) n = 368</b>	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 366</b>	<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 363</b>
<u>Taux plasmatique moyen d’ARN du VHC (log<sub>10</sub> copies/mL)</u>	6,52	6,53	6,54
<u>Charge virale (UI/mL)</u>			
≤ 400 000	9 %	7 %	7 %
> 400 000	91 %	93 %	93 %
<u>Sous-type de VHC (Trugene)<sup>a</sup></u>			
1 (sous-type inconnu)	15 %	13 %	17 %
1a	49 %	51 %	49 %
1b	36 %	36 %	35 %
<u>Score METAVIR pour la fibrose<sup>b</sup></u>			
F0/1/2	87 %	86 %	90 %
F3/4	9 %	11 %	7 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %
<u>Nombre initial de plaquettes (10<sup>9</sup>/L) (%)</u>			
< 150	9 %	10 %	7 %
≥ 150	91 %	90 %	93 %
<u>Taux initial de l’ALAT (%)</u>			
Normal	20 %	23 %	26 %
Élevé	80 %	77 %	74 %
<u>Stéatose initiale<sup>c</sup> (%)</u>			
0/1/2	94 %	97 %	96 %
3	2 %	1 %	1 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE) a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé)

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides.  
Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %.

Au total, 2 % des patients n’ayant jamais été traités recevaient des statines ou un traitement de substitution des opioïdes.

### Résultats de l’étude

L’ajout du bocéprévir à l’interféron alpha-2b péguylé et à la ribavirine a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue (RVS), comparativement à l’interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine seuls, dans la cohorte totale (63 % et 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 38 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48) des patients répartis au hasard ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l’étude (ensemble d’analyse intégral), ainsi qu’une diminution de la durée du traitement à 28 semaines chez les patients démontrant une réponse rapide (voir Tableau 15). Dans l’ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ deux fois plus élevé chez les patients ayant reçu le bocéprévir avec l’IFN $\alpha$ -2b péguylé /RBV que dans le groupe témoin. Le taux de réponse virologique soutenue chez les sujets de race noire qui ont reçu le bocéprévir en association avec l’IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV était de 42 % et de

53 %; ces taux étaient environ deux fois plus élevés que le taux de réponse virologique soutenue observé dans le groupe témoin recevant l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (23 %) (voir Tableau 15). Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue dans la cohorte totale étaient de 67 % et de 68 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 40 % dans le groupe témoin recevant l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48.

**Tableau 15 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement, de rechute<sup>a</sup> et d'abandon chez les patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>b</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (témoin)
<b>Cohorte 1 et cohorte 2 (tous les patients)</b>	<b>n = 368</b>	<b>n = 366</b>	<b>n = 363</b>
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	63,3 %	66,1 %	37,7 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	25,6	28,4	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(18,6, 32,6)	(21,4, 35,3)	
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>e</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	70,9 %	75,7 %	52,6 %
<b>Rechute</b>	9,3 %	9,1 %	22,2 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	5 %	3 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	35 %	39 %	54 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	16 %	13 %	34 %
<b>Traitement terminé</b>	62 %	59 %	44 %
<b>Suivi terminé</b>	98 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	< 1 %	< 1 %	1 %
<b>Cohorte 1 (race autre que noire)</b>	<b>n = 316</b>	<b>n = 311</b>	<b>n = 311</b>
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	66,8 %	68,5 %	40,2 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	26,6	28,3	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(19,1, 34,1)	(20,8, 35,8)	
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>e</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	74,4 %	77,5 %	56,6 %
<b>Rechute</b>	9,1 %	7,8 %	22,8 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	4 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	32 %	36 %	50 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	14 %	11 %	31 %
<b>Traitement terminé</b>	65 %	61 %	48 %
<b>Suivi terminé</b>	97 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	< 1 %	< 1 %	1 %
<b>Cohorte 2 (race noire)</b>	<b>n = 52</b>	<b>n = 55</b>	<b>n = 52</b>
<b>Réponse virologique soutenue<sup>c</sup></b>	42,3 %	52,7 %	23,1 %
Valeur p <sup>d</sup>	0,0440	0,0035	
$\Delta$ RVS	19,2	29,7	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(1,6, 36,9)	(12,2, 47,1)	

	Ensemble d'analyse intégral <sup>b</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR)	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (témoin)
<b>Réponse à la fin du traitement<sup>c</sup> (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	50,0 %	65,5 %	28,8 %
<b>Rechute</b>	12,0 %	17,1 %	14,3 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	10 %	0 %	10 %
Après l'ajout du BOC/placebo	49 %	55 %	77 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	13 %	16 %	15 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	28 %	25 %	53 %
<b>Traitement terminé</b>	46 %	45 %	21 %
<b>Suivi terminé</b>	100 %	98 %	86 %
<b>Décès</b>	0 %	0 %	0 %

- a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.
- b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).
- c : Réponse virologique soutenue (RVS) : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction des facteurs de stratification initiaux : charge virale (> 400 000 vs  $\leq$  400 000 UI/mL) et génotype (1a vs 1b).
- e : Patients ayant répondu à la fin du traitement.

### Réponse virologique soutenue selon la réponse obtenue pendant la période préliminaire

Lors des études cliniques, la période de traitement préliminaire au cours de laquelle l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV a été administrée pendant quatre semaines a permis d'évaluer la réponse des patients à l'interféron immédiatement avant l'ajout du bocéprévir.

La réponse au traitement avec l'interféron (définie par une réduction  $\geq 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4) constituait un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue. Les patients traités avec le bocéprévir qui ont répondu au traitement avec l'interféron à la semaine 4 présentaient des taux de réponse virologique soutenue de 81 % (203/252) dans le groupe BOC-TAR et de 79 % (200/254) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 52 % (134/260) chez les patients recevant le traitement standard. Les patients traités avec le bocéprévir qui présentaient une réduction inférieure à  $1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4 du traitement (faible réponse au traitement avec l'interféron) ont obtenu des taux de réponse virologique soutenue de 28 % (27/97) dans le groupe BOC-TAR et de 38 % (36/95) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 4 % (3/83) chez les patients recevant un traitement standard.

### Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse à la semaine 8, était aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Parmi les patients du groupe BOC-TAR, 57 % (208/368) présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (patients démontrant une réponse rapide). En tenant compte des abandons, 44 % (162/368) des patients du groupe BOC-TAR ont atteint la semaine de traitement 24 et ont pu recevoir un traitement de courte durée (28 semaines)

au moyen du bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV. Chez les patients présentant une réponse rapide au BOC-TAR, le taux de réponse virologique soutenue était semblable (156/162 ou 96 %) après 28 semaines de traitement à celui de la population appariée ayant reçu le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (p. ex., patients du groupe recevant le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 qui présentaient également un taux d'ARN du VHC indétectable de la semaine 8 à la semaine 24) (155/161 ou 96 %) (voir Tableau 16).

**Tableau 16 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute chez les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable de la semaine 8 à la semaine 24 chez les patients n'ayant jamais été traités de la cohorte totale**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>a</sup>			
	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 <sup>b</sup> (Patients présentant une réponse rapide)		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8 <sup>b</sup> (Patients présentant une réponse tardive)	
	BOC-TAR <sup>c</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	BOC-TAR <sup>c</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48
Réponse virologique soutenue <sup>d</sup> (%) (n/N)	96 (156/162)	96 (155/161)	72 (59/82)	75 (55/73)
Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) (%) (n/N)	100 (162/162)	99 (159/161)	80 (66/82)	90 (66/73)
Rechute <sup>e</sup> (%) (n/N)	3 (5/161)	1 (2/157)	11 (7/66)	14 (9/64)

- a : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).
- b : Conformément au protocole de l'étude, les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 et à tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24 ont cessé le traitement à la semaine 28 (durée du traitement assignée à l'aide du système de réponse vocale interactif [SRVI]).
- c : BOC – TAR : Les patients ont reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 24 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 24 semaines, puis placebo + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 20 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable de la semaine 8 à la semaine 24; mais indétectable à la semaine 24).
- d : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- e : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

De même, les patients du groupe recevant le BOC-TAR qui présentaient un taux d'ARN du VHC détectable dans une des mesures de la semaine 8 à la semaine 24, mais un taux indétectable à la semaine 24 (82/368, 22 %), étaient considérés comme des patients présentant une réponse tardive au traitement; ceux-ci ont reçu un traitement initial de quatre semaines au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, puis un traitement de 24 semaines avec le BOC en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV et finalement un traitement de 20 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls. Ces patients du groupe BOC-TAR, présentant une réponse tardive et assignés au groupe BOC-TAR recevant un traitement de 48 semaines, présentaient également un taux de réponse virologique soutenue (72 %, 59/82) comparable à celui observé chez les patients appariés du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (75 %, 55/73) (voir Tableau 16). Ces données appuient le concept selon lequel un traitement continu au moyen du bocéprévir ajouté au traitement standard avec l'IFN $\alpha$ -2b

péguylé/RBV après la semaine 28 (tel que dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48) n'augmente pas le taux de réponse virologique soutenue chez les patients démontrant une réponse tardive et ayant reçu un traitement d'une durée totale de 48 semaines au moyen de l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV.

#### Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL [62 % (208/336) et 65 % (220/341) vs 34 % (116/337)], maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) [41 % (14/34) et 52 % (22/42) vs 38 % (9/24)], cirrhose (F4) [31 % (5/16) et 42 % (10/24) vs 46 % (6/13)], infection par le génotype 1a [59 % (139/234) et 62 % (147/237) vs 34 % (78/227)] et infection par le génotype 1b [71 % (88/124) et 73 % (85/117) vs 40 % (48/121)].

Parmi les patients n'ayant jamais été traités atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé (F3/F4), les taux de réponse virologique soutenue étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 44 semaines (52 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (41 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

#### Échecs thérapeutiques antérieurs (RESPOND-2)

##### **Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole de l'étude**

L'étude RESPOND-2 (P05101) a été menée auprès de patients infectés par le génotype 1 du VHC déjà traités. Les tableaux 17 et 18 résument le protocole et les données démographiques de l'étude clinique. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:2:2 et stratifiés selon leur réponse au traitement antérieur (rechute vs absence de réponse) et selon le sous-type de VHC (1a vs 1b).

**Tableau 17 – Étude RESPOND-2 (P05101) – Résumé du protocole de l'étude**

Protocole	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique <sup>a</sup>	Durée totale (semaines)	Nbre de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j.	<u>Témoin</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (Pbo/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	Pbo-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	80	58/22 67/12/1 52,9 (29-70)
	IFN $\alpha$ -2b péguylé – 1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée	<u>TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-32) <sup>b</sup>  OU  (BOC + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-32/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-12) <sup>c</sup>	BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-36  OU  BOC-24 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	162	98/64 142/18/2 52,9 (29-74)
	RBV – 600 mg à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose ajustée selon le poids)	<u>Non TAR</u> IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/ IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-44)	BOC-44 IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	161	112/49 135/19/7 52,3 (26-74)

BOC = bocéprévir; IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo

f.p.j. = fois par jour

TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8)

Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC à la semaine 8)

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8, mais indétectable à la semaine 12)

**Règle de futilité :** Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 12.

**Tableau 18 – Caractéristiques initiales des patients atteints d’une infection chronique par le génotype 1 du VHC ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)**

	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV (TAR) n = 162</b>	<b>BOC/IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 161</b>	<b>IFN<math>\alpha</math>-2b péguylé/RBV-48 n = 80</b>
<b>Taux plasmatique moyen d’ARN du VHC (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>	6,63	6,69	6,52
<b>Charge virale (UI/mL)</b>			
≤ 400 000	4 %	4 %	8 %
> 400 000	96 %	96 %	92 %
<b>Sous-type de VHC (Trugene)<sup>a</sup></b>			
1 (sous-type inconnu)	8 %	11 %	8 %
1a	46 %	48 %	48 %
1b	46 %	42 %	45 %
<b>Score METAVIR pour la fibrose<sup>b</sup></b>			
F0/1/2	74 %	72 %	76 %
F3/4	19 %	20 %	19 %
Données manquantes	7 %	8 %	5 %
<b>Réponse au traitement antérieur</b>			
Absence de réponse	35 %	36 %	36 %
Rechute	65 %	64 %	64 %
<b>Nombre initial de plaquettes (10<sup>9</sup>/L) (%)</b>			
< 150 000	13 %	12 %	13 %
≥ 150 000	87 %	88 %	88 %
<b>Taux initial de l’ALAT (%)</b>			
Normal	33 %	29 %	31 %
Élevé	67 %	71 %	69 %
<b>IFN<math>\alpha</math> péguylé administré dans le traitement antérieur</b>			
IFN $\alpha$ -2a péguylé	49 %	42 %	53 %
IFN $\alpha$ -2b péguylé	51 %	58 %	48 %
<b>Stéatose initiale<sup>c</sup> (%)</b>			
0/1/2	87 %	93 %	93 %
3	4 %	1 %	1 %
4	0 %	0 %	1 %
Données manquantes	8 %	7 %	5 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE), a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé)

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides. Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %, score 4 = > 66 %.

Au total, 3 % des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique recevaient des statines et 1% recevaient un traitement de substitution des opioïdes.

### Résultats de l’étude

L’ajout du bocéprévir à l’association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue, comparativement à l’association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seule (59 % à 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 21 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48) chez les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose

de tout médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral), ainsi qu'une diminution de la durée du traitement à 36 semaines chez de nombreux patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (voir Tableau 19). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ trois fois plus élevé chez les patients ayant reçu le bocéprévir avec l'IFN $\alpha$ -2b/RBV que dans le groupe témoin. Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue étaient de 61 % à 67 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 22 % dans le groupe témoin IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48.

**Tableau 19 – Taux de réponse virologique soutenue<sup>a</sup>, de réponse à la fin du traitement et de rechute<sup>b</sup> chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique**

	Ensemble d'analyse intégral <sup>c</sup>		
	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR) n = 162	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 n = 161	IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (témoin) n = 80
<b>Réponse virologique soutenue<sup>a</sup></b>	58,6 %	66,5 %	21,3 %
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	
$\Delta$ RVS	37,4	45,2	
IC à 95 % pour $\Delta$ RVS	(25,7, 49,1)	(33,7, 56,8)	
<b>Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable)</b>	70,4 %	77,0 %	31,3 %
<b>Rechute</b>	15,3 %	11,6 %	32,0 %
<b>Abandon du traitement</b>			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	1 %	3 %
Après l'ajout du BOC/placebo	33 %	34 %	71 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	6 %	12 %	1 %
<b>Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo</b>	23 %	18 %	63 %
<b>Traitement terminé</b>	64 %	65 %	29 %
<b>Suivi terminé</b>	97 %	96 %	97 %
<b>Décès</b>	< 1 %	0	0

- a : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- b : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.
- c : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 403) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).
- d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les facteurs de stratification initiaux : réponse au traitement antérieur (parfois négative vs jamais négative) et génotype (1a vs 1b).

### Réponse virologique soutenue selon la réponse au traitement antérieur et la réponse pendant la période préliminaire

L'obtention d'une réponse virologique soutenue était liée à la réponse des patients à l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, qu'elle soit définie par la classification de la réponse au traitement antérieur ou par une réduction du taux d'ARN du VHC à la semaine 4 (voir Tableau 20). La réponse thérapeutique à la

semaine 4 constituait un meilleur facteur prédictif d'une réponse virologique soutenue que la réponse au traitement antérieur, et elle permettait de déterminer la réponse à l'interféron des patients.

**Tableau 20 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute<sup>a</sup> chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique d'après la réponse au traitement antérieur et pendant la période préliminaire (Ensemble d'analyse intégral<sup>b</sup>)**

	Réponse au traitement antérieur		Réponse pendant la période préliminaire <sup>c</sup> (semaine 4) Réduction en log de la charge virale	
	Absence de réponse <sup>c</sup>	Rechute <sup>d</sup>	Réduction < 1- log <sub>10</sub>	Réduction ≥ 1- log <sub>10</sub>
<b>IFNα-2b pégyulé/RBV-48 (n = 80)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	7 (2/29)	29 (15/51)	0 (0/12)	25 (17/67)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	33 (1/3)	32 (7/22)	0 (0/0)	32 (8/25)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	10 (3/29)	43 (22/51)	0 (0/12)	37 (25/67)
<b>BOC-TAR (n = 162)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	40 (23/57)	69 (72/105)	33 (15/46)	73 (80/110)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	18 (5/28)	14 (12/83)	12 (2/17)	16 (15/94)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	54 (31/57)	79 (83/105)	41 (19/46)	86 (95/110)
<b>BOC/IFNα-2b pégyulé/RBV-48 (n = 161)</b>				
Réponse virologique soutenue <sup>f</sup> (%) (n/N)	52 (30/58)	75 (77/103)	34 (15/44)	79 (90/114)
Rechute <sup>a</sup> (%) (n/N)	14 (5/35)	10 (9/86)	25 (5/20)	9 (9/99)
Réponse à la fin du traitement (%) (n/N)	60 (35/58)	86 (89/103)	48 (21/44)	89 (101/114)

- a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.
- b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 403) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b pégyulé, ribavirine ou bocéprévir).
- c : Patients n'ayant pas répondu au traitement précédent = patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue après au moins 12 semaines avec le traitement précédent au moyen de l'IFNα-2b pégyulé/RBV, mais présentant une réduction ≥ 2 log<sub>10</sub> du taux d'ARN du VHC à la semaine 12.
- d : Patients ayant connu une rechute = patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue après au moins 12 semaines avec le traitement antérieur au moyen de l'IFNα-2b pégyulé/RBV, mais qui présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement.
- e : Onze patients n'ont pas été soumis à l'évaluation de la semaine de traitement 4 (taux d'ARN du VHC) et ont été exclus des résultats sur la réponse au prétraitement.
- f : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.

### Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse à la semaine 8, était aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Quarante-six pour cent (74/162) des patients du groupe BOC-TAR et 52 % (84/161) des patients du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 ont présenté une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8). Parmi les patients présentant une réponse rapide, 71 patients du groupe BOC-TAR avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12, contre 81 dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48. Les patients du groupe BOC-TAR ayant répondu rapidement, qui ont reçu un traitement de 36 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV), présentaient un taux de réponse virologique soutenue de 86 % (64/74), comparativement à 88 % (74/84) chez les patients appariés du groupe BOC/IFN  $\alpha$ 2b péguylé/RBV-48 ayant reçu un traitement de 48 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV) (voir Tableau 21).

**Tableau 21 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute dans les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable à la semaine 8 chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique**

	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8	
	BOC-TAR <sup>a</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48	BOC-TAR <sup>a,b</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48
Réponse virologique soutenue <sup>c</sup> (%) (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) (%) (n/N)	97 (72/74)	96 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
Rechute <sup>d</sup> (%) (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

- a : BOC-TAR – Les patients ont reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à la semaine 12) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines, puis placebo + IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 12 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8, mais indétectable à la semaine 12).
- b : Réponse virologique soutenue : dernière valeur existante pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En l'absence d'une telle valeur, la valeur de la semaine de suivi 12 est reportée en aval.
- c : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

Chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8), le taux de réponse virologique soutenu était de 40 % (29/72) dans le groupe BOC-TAR, comparativement à 43 % (30/70) dans la population appariée du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 (voir Tableau 21). Trente-huit (38) patients du groupe BOC-TAR et 37 patients du groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 présentaient un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8, puis indétectable à la semaine 12 (patients présentant une réponse tardive). Chez les patients du groupe BOC-TAR présentant une réponse tardive et ayant reçu un traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV et d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls, le taux de réponse virologique soutenue était de 76 % (29/38), comparativement à 62 % (23/37) dans la population appariée du groupe BOC/IFN  $\alpha$ 2b péguylé/RBV-48 ayant reçu un

traitement initial de 4 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV. Ces données démontrent que, chez les patients qui présentent une réponse tardive, un traitement de 36 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV est adéquat, et que le traitement avec le bocéprévir peut être écourté à 32 semaines chez les patients ayant déjà été traités.

Une différence a été observée entre le groupe BOC-TAR et le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 quant au nombre de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Cette différence est attribuable à des déséquilibres dans la réponse au traitement observé parmi les patients de chacun des groupes ayant reçu un traitement identique avant la semaine 36.

#### Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV seuls, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL [57 % (88/155) et 66 % (102/154) vs 19 % (14/74)], maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) [44 % (14/32) et 68 % (21/31) vs 13 % (2/15)], cirrhose (F4) [35 % (6/17) et 77 % (17/22) vs 0 % (0/10)], infection par le génotype 1a (53 % [50/94) et 64 % (61/96) vs 24 % (11/46) et infection par le génotype 1b [67 % (44/66) et 70 % (43/61) vs 18 % (6/34)].

Parmi les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) et ayant déjà connu un échec thérapeutique, les taux de réponse virologique soutenue étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 44 semaines (68 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (44 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

#### **Bocéprévir**

#### Électrocardiogramme (ECG)

Trente-six (36) adultes en santé ont été admis à une étude à quatre volets, avec permutation, menée à l'insu de l'investigateur, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition au hasard parmi lesquels 31 patients ont terminé l'étude. Chacun des traitements consistait en un traitement oral de 5 jours au moyen : A) du bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j.; B) du bocéprévir à 1 200 mg 3 f.p.j.; C) de la moxifloxacine à 400 mg 1 f.p.j.; et D) d'un placebo, accompagné d'une période de sevrage de sept jours entre chacune des périodes de traitement. Le groupe de traitement recevant la moxifloxacine a permis de valider le protocole de l'étude, car c'est au moyen de ce traitement que la prolongation de l'intervalle moyen QT/QTc a été mesurée. Le bocéprévir n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTcF à la dose de 800 mg (dose thérapeutique) ou de 1 200 mg, comparativement au placebo. Ni la dose de 800 mg ou de 1 200 mg de bocéprévir n'ont été liées à des effets d'importance clinique sur la conduction cardiaque.

Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 et de 1 940 ng/mL du bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement.

Par conséquent, dans cette étude permettant de détecter de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

Lors de l'analyse distincte de l'intervalle QTcF chez l'homme et la femme, des résultats similaires ont été obtenus. Aucune différence entre les hommes et les femmes n'a été observée quant aux effets liés à l'administration du placebo et du bocéprévir aux doses de 800 mg et de 1 200 mg.

### **Ribavirine**

La ribavirine est un analogue de synthèse des nucléosides qui exerce une action *in vitro* contre certains virus à ARN et à ADN. Aux concentrations physiologiques, ni la ribavirine ni ses métabolites nucléotidiques intracellulaires n'ont montré d'action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du VHC, ni contre la réplication du VHC. La ribavirine ne s'incorpore ni à l'ADN ni à l'ARN et le traitement par la ribavirine ne favorise pas en soi la synthèse endogène d'interférons alpha.

### **Interféron alfa-2b péguylé**

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses croissantes uniques, on a évalué les propriétés pharmacodynamiques de l'interféron en examinant les variations de la température buccale, des taux de protéines effectrices, comme la néoptérine sérique et la 2'5'-oligoadénylate synthétase (2-5 oligoA synthétase), et le nombre de globules blancs et de neutrophiles. Chez les patients qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b péguylé, on a observé une légère élévation de la température corporelle liée à la dose administrée; la température la plus élevée et la variation la plus marquée (38,0 °C et 2,0 °C, respectivement) ont été relevées dans le groupe traité à raison de 0,7 µg/kg. À titre de comparaison, la température corporelle la plus élevée et la variation la plus importante par rapport aux valeurs de départ s'élevaient en moyenne à 38,6 °C et à 2,7 °C respectivement chez les patients qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b (10 x 10<sup>6</sup> UI).

L'administration d'interféron alfa-2b péguylé a entraîné une élévation du taux de néoptérine sérique proportionnelle à la dose administrée et une augmentation du taux de 2-5 oligoA synthétase (sans que l'on ait pu établir avec certitude une relation entre le taux et la dose administrée). L'administration d'interféron alfa-2b a causé l'élévation des taux de ces deux protéines effectrices. On a également constaté que l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé et de l'interféron alfa-2b avait des effets

semblables sur les paramètres hématologiques (nombre de globules blancs, de neutrophiles et de plaquettes). Pendant l'étude comportant l'emploi de doses multiples croissantes, on a observé une baisse du taux sérique d'ARN du VHC après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé.

### Ribavirine et interféron alfa-2b péguylé

Les études réalisées à ce jour n'ont pas permis d'élucider le mécanisme par lequel l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine agissent en synergie contre le virus de l'hépatite C chronique et qui pourrait expliquer la supériorité d'efficacité de cette association thérapeutique sur l'un ou l'autre des médicaments administrés seuls.

## Pharmacocinétique

### Bocéprévir

#### Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Le tableau 22 présente le profil pharmacocinétique du bocéprévir administré à des sujets en santé et à des patients infectés par le VHC, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques de la population de l'étude. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets en santé et chez les patients infectés par le VHC.

**Tableau 22 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir chez les sujets en santé, chez les patients infectés par le VHC et estimations pharmacocinétiques de population**

Paramètres pharmacocinétiques	Patients infectés par le VHC (800 mg) <sup>a</sup>	Estimations pharmacocinétiques de population (patients infectés par le VHC; 800 mg)	Sujets en santé (800 mg) <sup>b</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 013	1 084	1 723
ASC (ng•h/mL)	4 403	4 642	5 408
C <sub>min</sub> (ng/mL)	213	218	88
T <sub>1/2</sub> (h)	---	---	3
T <sub>max</sub> (h)	2	1,90	2
CL/F (L/h)	182	172	159
Vc/F	207	196	---
Vd/F (L)	---	---	717

a : Prédiction individuelle des évaluations pharmacocinétiques de population à partir de quelques données

b : Paramètres obtenus à l'aide d'une analyse non compartimentale

### Absorption

#### Effets des aliments sur l'absorption orale

Le tableau 23 présente les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à la suite de l'administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des sujets en santé. Après son administration avec des aliments chez des sujets en santé, le bocéprévir a rapidement été absorbé, le T<sub>max</sub> médian étant d'environ 2 heures. *In vitro*, le bocéprévir s'est avéré un substrat de la glycoprotéine P. On n'a observé aucun effet relié à la dose perceptible sur le T<sub>max</sub>. À l'état d'équilibre, l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> moyennes du bocéprévir ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. Le modèle logarithmique de série montre une augmentation de l'exposition au médicament de 27 % à 38 % entre des doses de 800 mg et 1 200 mg trois fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint environ un jour après l'administration trois fois par jour du médicament.

**Tableau 23 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir après l’administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des adultes en santé**

Paramètres pharmacocinétiques	À jeun	Avec des aliments (riches en matières grasses)	Rapport estimé (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC (ng• h/mL)	4 210	6 350	161	131-198
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 370	1 710	148	102-216
T <sub>max</sub> (h)	1,5	3,5	---	---
t <sub>1/2</sub> (h)	3,58	3	---	---

D’après l’ASC, l’administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l’administration à jeun, a augmenté la biodisponibilité orale de 40 % à 60 %. L’administration du bocéprévir avec des aliments a aussi généralement retardé modestement le T<sub>max</sub> médian d’environ 1 heure à environ 2 heures. Le type de repas et le moment de la prise par rapport au repas n’ont pas modifié de façon importante l’augmentation de l’exposition au médicament.

### Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen chez les sujets nourris a montré une distribution importante, soit d’environ 717 L (n = 71). Le bocéprévir ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques chez l’humain. La fraction libre moyenne du bocéprévir dans le plasma était similaire chez les sujets en santé et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST).

### Métabolisme

Les données cliniques montrent que le bocéprévir est rapidement transformé en métabolite cétonique inactif. Ce métabolite s’est avéré inactif en tant qu’inhibiteur de la sérine protéase dans une étude *in vitro* réalisée avec la protéase NS3/4A du VHC recombinant. Le T<sub>max</sub> médian de ce métabolite était d’environ 3 heures. Ce métabolite est présent dans le plasma avec le bocéprévir selon un rapport d’environ 4:1 à une dose de 800 mg. D’après l’ensemble des données *in vitro* connues et les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, il semble que, du point de vue clinique, le métabolisme du bocéprévir soit principalement assuré par les enzymes aldo-cétoréductase (AKR) et, dans une faible mesure, par une oxydation régie par les isoenzymes 3A4 et 3A5. Le profil des dérivés médicamenteux dans le plasma, l’urine et les fèces a montré que le bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C est largement métabolisé chez l’humain. En effet, plus de soixante métabolites ont été décelés chez l’humain. La transformation métabolique peut être associée à une ou plusieurs des cinq régions dans la molécule. La principale voie de biotransformation comporte une réduction du second groupement carbonyle de l’extrémité carboxamide, qui compte pour au moins ~22 % de la dose excrétée dans l’urine et les fèces. Parmi les autres voies métaboliques, on compte l’oxydation, le clivage, la dimérisation et une combinaison de ces processus, y compris la réduction. La plupart des métabolites obtenus par voie oxydative ont été excrétés dans les fèces. Environ 8 % de la dose de médicament a été décelée dans les fèces sous forme inchangée.

### Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne d’élimination du bocéprévir était d’environ 3,0 heures (n = 71). La demi-vie d’élimination moyenne tendait à varier entre les études, et elle était associée à un coefficient de variation (CV) élevé de 90 %. Dans bon nombre d’études, la CL/F moyenne du bocéprévir était d’environ 159 L/h. L’accumulation du bocéprévir était minime après l’administration du médicament trois fois par jour pendant plusieurs jours, et l’état d’équilibre a été atteint après environ un jour à cette posologie. Dans une étude clinique réalisée avec le bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C,

une moyenne totale de 88,2 % de la dose du médicament radiomarqué a été récupérée dans l'urine et les fèces 168 heures après l'administration d'une dose orale unique de 800 mg. La dose radiomarquée récupérée dans l'urine et les fèces comptait pour environ 9,28 % et 78,9 % de la dose, respectivement, avec environ 3 % et 8 % de la dose radiomarquée éliminée sous forme de bocéprévir dans l'urine et les fèces, respectivement. La plus grande partie de la dose radiomarquée a été excrétée dans l'urine au cours des douze premières heures.

#### Interactions médicament-médicament

Le bocéprévir est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés avec le bocéprévir, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et les effets indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le bocéprévir n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre, le bocéprévir n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*.

Le bocéprévir est métabolisé principalement par l'aldo-cétoréductase (AKR). Dans les études sur les interactions médicamenteuses menées avec le diflunisal et l'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'AKR, l'exposition au bocéprévir n'a pas connu de hausse significative importante sur le plan clinique. Le bocéprévir peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'AKR.

Le bocéprévir est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. C'est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante du bocéprévir et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou augmenter l'exposition au bocéprévir. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques du bocéprévir et, par conséquent, son efficacité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec le bocéprévir et les médicaments qui sont le plus susceptibles d'être administrés conjointement avec le bocéprévir. Le tableau 24 résume les effets de l'administration conjointe avec d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (ASC, C<sub>max</sub> et C<sub>min</sub>) du bocéprévir, tandis que le tableau 25 résume les effets du bocéprévir sur d'autres médicaments. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

**Tableau 24 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir en présence de médicaments concomitants**

	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir avec ou sans médicament concomitant. Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Antifongiques concomitants</b>							
kétoconazole	400 mg 2 f.p.j.	dose unique de 400 mg	12	↑	1,41 (1,00-1,97)	2,31 (2,00-2,67)	S.O.
<b>Autres antiviraux administrés conjointement</b>							
éfavirenz	600 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	0,92 (0,78-1,08)	0,81 (0,75-0,89)	0,56 (0,42-0,74)
ritonavir	100 mg/jour	400 mg 3 f.p.j.	12	↓	0,73 (0,57-0,93)	0,81 (0,73-0,91)	1,04 (0,62-1,75)
ténofovir	300 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	17	↔	1,05 (0,98-1,12)	1,08 (1,02-1,14)	1,08 (0,97-1,20)
IFN $\alpha$ -2b péguylé	1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée	400 mg 3 f.p.j.	10	↔	0,88 (0,66-1,18)	1,00 (0,89-1,13)	S.O.
<b>Autres médicaments concomitants</b>							
ibuprofène	600 mg 3 f.p.j.	dose unique de 400 mg	12	↔	0,94 (0,67-1,32)	1,04 (0,90-1,20)	S.O.
diflunisal	250 mg 2 f.p.j.	800 mg 3 f.p.j.	12	↔	0,86 (0,56-1,32)	0,96 (0,79-1,17)	1,31 (1,04-1,65)

**Tableau 25 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec le bocéprévir**

	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique	Rapport estimé (IC à 90 % ou à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants avec ou sans BOC. Aucun effet = 1,00	
	Médicaments concomitants	BOC			C <sub>max</sub>	ASC
<b>Sédatifs/Hypnotiques administrés conjointement</b>						
midazolam	dose unique de 4 mg par voie orale	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	5,30 (4,66-6,03)	2,77 (2,36-3,25)
<b>Contraceptifs oraux administrés conjointement</b>						
drospirénone/ éthinyloestradiol	drospirénone : 3 mg/jour éthinyloestradiol : 0,02 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	16	↑ ↓	drospirénone : 1,99 (1,87-2,11) éthinyloestradiol : 0,76 (0,73-0,79)	drospirénone : 1,57 (1,46-1,70) éthinyloestradiol : 1,00 (0,91-1,10)
<b>Autres antiviraux administrés conjointement</b>						
ténofovir	300 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	17	↔	1,05 (1,01-1,09)	1,32 (1,19-1,45)
éfavirenz	600 mg/jour	800 mg 3 f.p.j.	12	↑	1,20 (1,15-1,26)	1,11 (1,02-1,20)
IFN $\alpha$ -2b péguylé	1,5 $\mu$ g/kg/semaine par voie sous-cutanée	400 mg 3 f.p.j.	10	↔	0,99 <sup>a,b</sup> (0,83-1,17)	S.O.

a : 0 à 168 heures

b : ASC rapportée pour les cohortes regroupées de patients recevant 200 mg et 400 mg

### Pharmacocinétique de population

Dans les études de phase 3, les analyses pharmacocinétiques de population vérifiaient systématiquement la présence d'effets importants sur la clairance générale, le volume de distribution et le taux d'absorption pour les caractéristiques suivantes : état de santé (patients infectés par le VHC vs sujets en santé), données démographiques (sexe, race noire ou asiatique, âge, poids et IMC), fonction hépatique (ASAT, ALAT) et fonction rénale (clairance de la créatinine). Les données démographiques et les mesures des fonctions rénale ou hépatique n'ont pas influencé la clairance générale et le volume de distribution, alors que sexe a influé sur la clairance et le taux d'absorption, et l'état de santé, sur le volume central. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un sujet à l'autre et pour un même sujet; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

### Populations et situations particulières

Sexe, âge, poids corporel, taille et indice de masse corporelle

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, le sexe, le poids corporel, la taille et l'IMC n'ont exercé aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir; cependant, on a observé un effet sur la CL/F lié à l'âge. On a estimé que cet effet sur la CL/F était de -0,291, ce qui montre une différence minime dans la CL/F liée à l'âge. Dans l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3, aucun effet lié à l'âge n'a été observé. Cependant, on a constaté des effets sur la clairance et sur l'absorption liés au sexe. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un

sujet à l'autre et pour un même sujet, ainsi qu'à l'intérieur des limites cliniques de comparaison; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

### Race

À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, le bocéprévir a été administré pendant 7 jours à six patients de race blanche et à six patients japonais en santé, appariés selon l'âge, le poids et la taille. De façon générale, les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir étaient similaires chez les sujets de races blanche et japonaise après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples avec des aliments ou à jeun; aucune accumulation de bocéprévir notable n'a été observée dans le plasma, et une CL/F similaire a été notée chez les sujets blancs et japonais. À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes à l'état d'équilibre chez les sujets japonais étaient inférieures de 14 % et de 5 %, respectivement, comparativement aux sujets blancs appariés, et elles étaient nettement à l'intérieur des limites inférieures apparentes de la signification clinique. L'analyse des données regroupées normalisées en fonction de la dose indiquait que l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes à l'état d'équilibre du bocéprévir augmentaient de façon inférieure et non proportionnelle à la dose, tant chez les sujets japonais que ceux de race blanche, après l'administration de doses multiples de bocéprévir de 200 mg, de 400 mg et de 800 mg. L'administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a entraîné une augmentation de l'exposition au médicament tant chez les sujets blancs que japonais, cette exposition accrue s'avérant plus apparente à des doses plus élevées. Après l'administration d'une dose unique de 800 mg, le rapport moyen estimé pour l'ASC variait de 142 % à 196 % chez les sujets nourris vs les sujets à jeun. Le bocéprévir doit être administré avec des aliments, et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes d'origine japonaise. Dans une étude de phase 1, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes étaient inférieures chez les sujets de race noire, comparativement aux sujets d'une autre race. Cependant, l'échantillon évalué pendant cette étude était de très petite taille. D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, la race n'exerce aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir. Les sujets race autre que blanche de cette sous-analyse n'étaient pas représentatifs des sujets de race noire, car ils comptaient trop peu de sujets de cette race parmi eux, mais ils comprenaient des sujets de l'ensemble des races autres que blanche. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la race noire ou asiatique ne constituait pas une covariable significative de la pharmacocinétique du bocéprévir.

### Insuffisance hépatique

Une étude a été menée en vue d'évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints à divers degrés d'insuffisance hépatique. Une dose unique de 400 mg de bocéprévir (forme pharmaceutique originale) a été administrée aux adultes à jeun non infectés par le VHC, hommes et femmes, atteints d'insuffisance légère (score de Child-Pugh : 5-6), modérée (score de Child-Pugh : 7-9) et grave (score de Child-Pugh : 10-12) ainsi qu'aux sujets appariés ayant une fonction hépatique normale. En présence d'une intensification de la gravité de l'insuffisance hépatique, on a observé une tendance vers une hausse de l'aire sous la courbe moyenne des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du dernier échantillon quantifiable ( $ASC_{(tf)}$ ) et de la  $C_{max}$  moyenne du bocéprévir (voir Tableau 26). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave, on a observé une diminution de la CL/F moyenne. Cependant, la CL/F moyenne est restée à l'intérieur de la plage de la CL/F moyenne observée chez les sujets en santé d'autres études. Précisons que certaines modalités de l'étude, comme l'administration à des patients à jeun, la prise d'une dose

inférieure à la dose thérapeutique, la forme pharmaceutique non définitive, ne permettent pas de généraliser ces conclusions.

**Tableau 26 – Paramètres pharmacocinétiques de l'ASC<sub>(tf)</sub> et de la C<sub>max</sub> des patients atteints d'insuffisance hépatique comparativement à ceux des sujets en santé pour le diastéréoisomère actif du bocéprévir (534128)**

Paramètres pharmacocinétiques	Groupe	n	Moyenne des moindres carrés	Comparaison des groupes de traitement	Rapport estimé (%)	IC à 90 %
ASC(tf) (ng*h/mL)	Légère	6	1 009	Légère vs en santé	107	75-152
	Modérée	6	1 240	Modérée vs en santé	132	93-187
	Grave	6	1 361	Grave vs en santé	145	102-205
	En santé	6	941	--	--	--
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Légère	6	295	Légère vs en santé	115	71-188
	Modérée	6	327	Modérée vs en santé	128	79-208
	Grave	6	413	Grave vs en santé	162	99-263
	En santé	6	256	--	--	--

Dans les études de phase 3, l'ASC maximale et la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre estimées chez les patients infectés par le VHC étaient de 9 715 ng·h/mL et de 2 377 ng/mL, respectivement. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la dysfonction hépatique n'est pas une covariable significative dans la pharmacocinétique du bocéprévir. Selon ces données, aucun ajustement de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Cependant, étant donné que l'administration de l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'administration conjointe du bocéprévir et de l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV est également contre-indiquée dans cette population.

#### Insuffisance rénale

Dans une étude avec le bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les dérivés médicamenteux radiomarqués étaient principalement éliminés dans les fèces, moins de 10 % ayant été récupérés dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale constitue une voie d'élimination peu importante. Une étude a été menée afin d'évaluer l'innocuité, le profil de tolérance et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Une dose unique de 800 mg de bocéprévir a été administrée à des hommes et des femmes non infectés par le VHC atteints d'IRST nécessitant une hémodialyse, ainsi qu'à des sujets appariés ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'IRST ont reçu le médicament avant la dialyse (jour 1) et 4 heures avant la dialyse (jour 4). Aucune différence d'importance clinique n'a été observée, comparativement aux sujets en santé, quant à l'exposition au médicament, et la dialyse n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique du bocéprévir (voir Tableau 27). Comme aucune différence relativement à l'exposition au médicament n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale à un stade plus avancé, aucun ajustement de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

**Tableau 27 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (CV, %) du bocéprévir après l’administration d’une dose orale unique de 800 mg de bocéprévir chez des sujets en santé et des patients atteints d’IRST**

Paramètre	Sujets en santé	Patients atteints d’IRST	
		Jour 1	Jour 4
ASC(tf) (ng-h/mL)	5 710 (50)	5 100 (53)	5 000 (43)
ASC(I) (ng-h/mL)	5 760 (50)	5 150 (53)	5 030 (43)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 730 (54)	1 340 (52)	1 420 (35)
T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	2,00 (2,00-4,00)	4,00 (1,00-6,00)	2,00 (1,32-2,00)
t <sub>½</sub> (h)	1,73 (21)	2,20 (60)	1,72 (43)
CL/F (L/h)	178 (55)	193 (50)	183 (38)
Vd/F (L)	417 (47)	637 (89)	495 (86)

a : Médiane (plage)

### Pharmacologie chez l’animal

Après l’administration à jeun d’une dose unique de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les concentrations plasmatiques de la dose radiomarquée étaient supérieures aux concentrations sanguines. La comparaison des concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée a montré une séparation mineure dans les composants sanguins cellulaires. L’exposition moyenne au bocéprévir dans le plasma représentait environ 26,2 % de la radioactivité totale décelée dans le plasma. Les rapports entre les concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée sont demeurés stables pendant les intervalles quantifiables suivant l’administration de la dose. On a effectué une autoradiographie quantitative de l’organisme entier chez des rats ayant reçu une dose orale unique de 25 mg/kg de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C afin d’examiner la distribution tissulaire. Les concentrations maximales de la dose radiomarquée ont été observées dans le sang et la plupart des tissus 0,5 heure après l’administration de la dose, et elles sont passées sous le seuil quantifiable 24 heures après l’administration de la dose. Les concentrations les plus élevées de la dose radiomarquée ont été mesurées dans le foie, la paroi vésicale, les reins et la prostate. Aucun dérivé médicamenteux du bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C n’a été décelé dans le cerveau ou dans la moelle épinière. On n’a observé aucune différence qualitative entre les mâles et les femelles ou entre les rats pigmentés et ceux non pigmentés pour ce qui est de la distribution tissulaire. Dans les études précliniques, le pourcentage de liaison a augmenté avec la diminution de la concentration plasmatique du bocéprévir chez bon nombre d’espèces. Dans les études menées chez les rats, les chiens et les singes ayant reçu du bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, les fèces constituaient également la principale voie d’élimination du médicament, en raison d’une combinaison de l’excrétion biliaire et, chez les animaux ayant reçu une dose orale, de la fraction non absorbée du médicament. Moins de 10 % de la dose radiomarquée a été récupérée dans l’urine. La biodisponibilité absolue variait entre 26 % et 34 % chez des souris, des rats et des chiens à jeun, et elle était de 4 % chez les singes. En moyenne, 71 % de la dose radiomarquée a été décelée dans les fèces sous forme de métabolites.

Des études pharmacologiques d’innocuité ont été menées afin d’évaluer l’effet du bocéprévir sur l’appareil cardio-vasculaire, l’appareil respiratoire, le système nerveux central, l’appareil gastro-intestinal et l’appareil rénal. Aucun effet n’a été observé sur la fonction cardiaque ou sur les paramètres électrocardiographiques chez les chiens ayant reçu des doses orales de 3 ou de 50 mg/kg de bocéprévir. L’intervalle QT corrigé (QTc) n’a indiqué aucune différence significative entre le bocéprévir (75 ou 200 mg/kg) et l’excipient chez des macaques de Buffon. Aucune modification significative sur le plan statistique n’a été observée pour ce qui est de la fréquence respiratoire, du volume courant ou du volume minute chez des rats ayant reçu par voie orale (gavage) des doses uniques de 25, 75 ou 200 mg/kg de bocéprévir. L’administration du bocéprévir n’a entraîné aucun effet

sur la fonction rénale, la vidange gastrique ou le transit intestinal. Le niveau sans effet nocif associé à l'activité pharmacologique sur le système nerveux central chez les rats est de 200 mg/kg en l'absence de modifications liées au bocéprévir.

### **Ribavirine**

La ribavirine est rapidement absorbée à la suite de son administration par voie orale ( $T_{\max}$  moyen = 1,5 heure). Cette absorption est suivie d'une distribution rapide et de phases d'élimination lentes (à la suite de l'administration d'une dose unique, les demi-vies d'absorption, de distribution et d'élimination sont de 0,05, de 3,73 et de 79 heures respectivement). La ribavirine est bien absorbée, environ 10 % seulement d'une dose radiomarquée étant excrétée dans les fèces. Cependant, comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue se situe entre 33 et 64 %. Le volume apparent de distribution est d'environ 5 000 L, ce qui reflète la distribution étendue de la ribavirine.

L'accumulation de la ribavirine dans les espaces non plasmatiques a surtout été étudiée sur les globules rouges et on a conclu qu'elle dépendait principalement d'un transporteur nucléosidique équilibrant de type  $e_s$ . Ce type de transporteur se retrouve sur pratiquement tous les types de cellules, ce qui explique sans doute le grand volume de distribution de ce composé. La biotransformation de la ribavirine se fait par deux voies : 1) une voie réversible de phosphorylation, 2) une voie de dégradation par déribosylation et hydrolyse des amides qui aboutit à la formation d'un métabolite, le triazole carboxamide. La ribavirine et ses métabolites, le triazole carboxamide et l'acide triazole carboxylique, sont excrétés par voie rénale. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Les  $C_{\max}$  montrent que l'accumulation plasmatique de la ribavirine est 4,7 fois plus élevée après l'administration de doses répétées durant 6 semaines qu'après la prise d'une dose unique, mais il est possible que l'état d'équilibre n'ait pas été atteint au bout de 6 semaines. L'administration par voie orale de 600 mg de ribavirine 2 f.p.j. s'est traduite par une concentration plasmatique moyenne de 2 200 ng/mL (37 %). On a établi la demi-vie d'élimination à environ 298 heures après l'arrêt de l'administration du composé, ce qui reflète probablement sa lente élimination des espaces non plasmatiques.

Une étude de pharmacocinétique a été effectuée à partir d'un échantillon de concentrations sériques mesurées au cours des diverses études cliniques sur l'efficacité. Le modèle de clairance a montré que le poids corporel, le sexe, l'âge et le taux sérique de créatinine étaient les principales covariables. On a estimé la clairance de la ribavirine obtenue avec le modèle final à 21,1 L/h chez les hommes et à 17,7 L/h chez les femmes. Ces estimations sont très proches de celles obtenues à la suite d'un échantillonnage plus systématique des concentrations plasmatiques mesurées lors de l'étude du comportement pharmacocinétique de doses répétées (environ 23 L/h). Chez les hommes, la clairance était environ 20 % plus élevée que chez les femmes. La clairance augmentait en fonction du poids corporel et diminuait chez les sujets de plus de 40 ans. La portée clinique des effets de ces covariables sur la clairance de la ribavirine reste limitée en raison de l'importante variabilité résiduelle qui n'a pas été prise en compte dans ce modèle. La comparaison des concentrations avec les variables pharmacodynamiques a montré une relation positive avec les valeurs minimales d'hémoglobine ou le pourcentage de variation de celles-ci par rapport aux valeurs de départ, bien que ces données aient présenté une grande variabilité. Les concentrations moyennes notées chez les sujets ayant répondu au traitement et chez ceux n'ayant pas répondu au traitement étaient en général similaires, quoique, là aussi, caractérisées par une grande variabilité.

La prise de la ribavirine avec un repas riche en matières grasses a augmenté la biodisponibilité de ce médicament (hausse de 70 % de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub>).

La ribavirine n'est pas un substrat des enzymes que sont les cytochromes P450, pas plus qu'elle n'est un inducteur ou un inhibiteur de ces enzymes. On n'a pas étudié la pharmacocinétique de la ribavirine chez les personnes âgées ou chez les enfants.

### Interféron alfa-2b péguylé

Le profil pharmacocinétique de l'interféron alfa-2b péguylé administré par injection sous-cutanée, qui a été établi au cours d'une seule étude, est résumé au tableau 28 qui suit. Les paramètres pharmacocinétiques de l'interféron alfa-2b non péguylé sont indiqués dans ce tableau aux fins de comparaison.

**Tableau 28 – Valeur moyenne (% de coefficient de variation) des paramètres pharmacocinétiques relevés chez l'humain après l'administration d'interféron alfa-2b péguylé en dose unique**

Composé	Dose (µg/kg)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>(t)</sub> (pg×h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl/F (mL/h x kg)	Vd/F (L/kg)
IFNα-2b péguylé <sup>a</sup>	0,5	295 (26)	37 (46)	16 000 (32)	27,2 <sup>b</sup>	23,0 <sup>b</sup>	0,89 <sup>b</sup>
	1	554 (38)	31 (45)	41 400 (25)	33,4 (33)	21,9 (17)	1,07 (39)
	1,5	785 (47)	44 (22)	63 300 (43)	28,2 (27)	25,0 (40)	1,08 (57)
	2	1 710 (39)	15 (35)	105 000 (26)	31,6 (17)	18,8 (29)	0,86 (31)
Moyenne			-	-	30,7	22	0,99
Plage	-	-	-	-	27,2-33,4	18,8-25,0	0,86-1,08
interféron alfa-2b <sup>c</sup>	3 x 10 <sup>6</sup> UI, 3 f.p.s.	14,4 (30)	8 (27)	134 (31)	4,28 (24) <sup>d</sup>	231,2 (22) <sup>d</sup>	1,40 (35) <sup>d</sup>

IFNα-2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé

a : n = 6, sauf pour

b : n = 2

c : n = 16, sauf pour

d : n = 6

Comme on peut le constater, la demi-vie (t<sub>1/2</sub>) de l'interféron alfa-2b péguylé est beaucoup plus longue que celle de l'interféron alfa-2b (30,7 et 4,28 heures respectivement). L'interféron alfa-2b péguylé est éliminé beaucoup plus lentement (clairance de 22,0 mL/h x kg) que l'interféron alfa-2b (231,2 mL/h x kg), comme en témoigne sa demi-vie plus longue.

Administrés par voie sous-cutanée, l'interféron alfa-2b péguylé et l'interféron alfa-2b sont rapidement absorbés, leur demi-vie d'absorption moyenne (t<sub>1/2k<sub>a</sub></sub>) s'élevant à 4,6 et 2,3 heures respectivement. Cependant, du fait de la persistance des concentrations maximales, le T<sub>max</sub> de l'interféron alfa-2b péguylé est plus long (plage de 15 à 44 heures) que celui de l'interféron alfa-2b (moyenne de 8 heures).

Une fois absorbé, l'interféron alfa-2b péguylé se maintient à des concentrations sériques maximales pendant 48 à 72 heures après l'administration. En revanche, le taux sérique moyen de l'interféron alfa-2b diminue rapidement après l'obtention de la concentration maximale.

La C<sub>max</sub> et l'ASC relatives à l'interféron alfa-2b péguylé augmentent proportionnellement à la dose administrée. Le volume de distribution apparent moyen de l'interféron alfa-2b est légèrement plus élevé que celui de l'interféron alfa-2b péguylé (1,4 et 0,99 L/kg respectivement), ce qui ne devrait avoir aucune incidence sur le plan clinique.

L'administration de doses multiples entraîne l'accumulation d'interférons immunoréactifs. Toutefois, l'activité biologique n'augmente que modérément, comme en témoignent les résultats du dosage biologique.

Les processus mis en jeu dans l'élimination des interférons chez l'homme n'ont pas encore été parfaitement élucidés. La clairance rénale semble une importante voie d'élimination de l'interféron alfa-2b, puisque cette voie assure environ 80 % de la clairance apparente. D'après l'analyse de régression rétrospective du rapport CI/F de l'interféron alfa-2b péguylé et de la clairance de la créatinine réalisée à partir d'une base de données pondérées, on a déterminé que les reins assurent environ 30 % de la clairance apparente de l'interféron alfa-2b péguylé.

### **Ribavirine et interféron alfa-2b péguylé**

Au cours d'une étude de pharmacocinétique fondée sur l'administration de doses multiples, on n'a noté aucune interaction de nature pharmacocinétique entre l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Activité antivirale dans les cultures cellulaires**

L'activité antivirale du bocéprévir a été évaluée au moyen d'un test biochimique visant à déceler les inhibiteurs de la protéase NS3/4A à liaison lente et d'un système de réplication du VHC. Les valeurs de la CI<sub>50</sub> et de la CI<sub>90</sub> pour le bocéprévir étaient d'environ 200 nM et 400 nM, respectivement, dans un test sur culture cellulaire de 72 heures. La perte de réplicons d'ARN semble être du premier ordre pour ce qui est de la durée du traitement. Un traitement de 72 heures à une CI<sub>90</sub> a entraîné une réduction de 1 log des réplicons d'ARN. Une exposition prolongée au médicament a entraîné une diminution de 2 logs du taux d'ARN au jour 15.

L'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires était environ deux fois plus faible dans le cas d'un réplicon de VHC provenant d'un seul isolat du génotype 1a, par rapport au réplicon issu d'un isolat 1b. Lors de tests de réplication, le bocéprévir avait une activité environ deux fois moins élevée contre un isolat du génotype 2a par rapport aux réplicons issus d'isolats des génotypes 1a et 1b. Lors d'un test biochimique, le bocéprévir avait une activité environ trois fois et deux fois moins élevée contre les protéases NS3/4A d'isolats uniques représentatifs du VHC de génotypes 2 et 3a, respectivement, par rapport à une protéase NS3/4A d'un isolat du génotype 1b. La présence de 50 % de sérum humain a réduit d'environ trois fois l'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires.

L'évaluation de différentes associations de bocéprévir et d'interféron alfa-2b ayant entraîné une suppression de 90 % des réplicons d'ARN a démontré l'existence d'un effet additif; aucun signe de synergie ou d'antagonisme n'a été observé.

### **Résistance**

#### ***Études in vitro***

L'activité du bocéprévir contre la protéase NS3/4A du VHC ou du réplicon du génotype 1b a été réduite (2 à 10 fois) en présence des substitutions d'acides aminés suivantes dans le domaine protéase NS3/4A : V36A/I/M, Q41R, F43C/S, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q, V158I, V170A/T et M175L. Une diminution de plus de 15 fois de l'activité anti-VHC du bocéprévir a été observée en

raison de substitutions T54C, R155G/I/T et A156S/T/V. Le degré de réduction de l'activité anti-VHC du bocéprévir en raison des doubles substitutions associées à une résistance équivalait environ au produit de chacune des substitutions.

### **Virologie clinique**

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2. Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés dans des virus provenant de 6,7 % des patients au début de l'étude; un virus du génotype 1a était présent chez 5,4 % des patients et des virus du génotype 1b étaient présents chez 1,3 % des patients. Dans l'ensemble, la présence de variants associés à une résistance (VAR) au début de l'étude n'a pas semblé avoir de répercussions significatives sur la réponse au traitement chez les patients ayant reçu le bocéprévir conjointement à l'association IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV.

Dans une analyse des données regroupées recueillies chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique qui ont reçu un traitement de quatre semaines avec l'IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement avec le bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j. en association avec l'IFN $\alpha$ -2b /RBV dans deux études de phase 3, des motifs d'acides aminés conférant une résistance ont été décelés après le début de l'étude chez 53 % des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue. Parmi les patients traités avec le bocéprévir, la réponse à l'interféron (définie par une diminution  $\geq 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4) a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, présents chez 6 % de ces patients, comparativement à 41 % des patients présentant une diminution  $< 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4 (faible réponse à l'interféron). Chez les patients traités avec le bocéprévir dont les échantillons ont été analysés après le début de l'étude afin de déceler des VAR, la réponse à l'interféron a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, 31 % des patients présentant de telles mutations après le début de l'étude, comparativement à 68 % des patients ayant une diminution  $< 1 \log_{10}$  de la charge virale à la semaine 4. Aucune différence significative dans les taux de VAR décelés chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue n'a été observée entre les groupes de traitement (traitement axé sur la réponse et BOC/IFN  $\alpha$ -2b péguylé/RBV pendant 48 semaines). Les VAR les plus couramment décelés après le début de l'étude ( $> 25$  % des sujets) chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue étaient les substitutions d'acides aminés V36M (61 %) et R155K (68 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1a et T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) et V170A (32 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1b.

### **Persistance des mutations associées à une résistance**

Les données d'une étude de suivi à long terme en cours menée chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue dans les études de phase 2 sur le bocéprévir, dont la durée médiane de suivi est d'environ 2 ans, laissent croire que les populations infectées par le VHC, porteuses de certains variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir, décelés après le début de l'étude, peuvent diminuer considérablement avec le temps. Toutefois, parmi les patients disposant de données, un ou plusieurs variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir restaient détectables dans les séquençages de population chez 25 % des patients après une période de suivi de 2,5 ans. Les substitutions de la NS3/4A les plus fréquemment décelées après une période de suivi de 2,5 ans étaient T54S et R155K. Le fait de ne pas déceler de substitutions dans les séquençages de population ne signifie pas nécessairement que les populations virales portant cette substitution soient

revenues à des niveaux existant avant le traitement. On ignore quel est l'effet clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de substitutions conférant une résistance au bocéprévir. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité du bocéprévir chez les patients ayant déjà été exposés au bocéprévir ou ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement contenant le bocéprévir. La majorité des patients ayant pris part à l'étude de suivi à long terme n'ont pas reçu la posologie recommandée de bocéprévir.

### **Effet des polymorphismes du VHC au début de l'étude sur la réponse au traitement**

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2.

Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés au début de l'étude chez 7 % des patients au moyen d'une méthode de séquençage de population. Dans l'ensemble, la présence seule de ces polymorphismes n'a pas eu de répercussions sur les taux de réponse virologique soutenue obtenue chez les patients ayant reçu le bocéprévir. Toutefois, parmi les patients ayant obtenu une réponse relativement faible au traitement avec l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV pendant la période préliminaire de 4 semaines, l'efficacité du bocéprévir a semblé moindre chez ceux présentant les substitutions V36M, T54A, T54S, V55A ou R155K au début de l'étude. Les patients présentant ces polymorphismes au début de l'étude ainsi qu'une réponse plus faible au traitement avec l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV représentaient environ 1 % de la population globale traitée avec le bocéprévir.

### **Résistance croisée**

Il a été démontré que de nombreuses substitutions d'acides aminés de la NS3/4A, décelées chez les patients traités au moyen du bocéprévir qui n'ont pas obtenu de réponse virologique soutenue lors des études cliniques de phase 3, réduisent l'activité anti-VHC d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune étude évaluant l'effet d'une exposition antérieure au bocéprévir ou d'un échec thérapeutique sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC n'a été réalisée. L'efficacité du bocéprévir n'a pas été établie chez les patients ayant été exposés à d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune résistance croisée n'est anticipée entre le bocéprévir et les interférons, ou le bocéprévir et la ribavirine.

### **Pharmacogénomique**

Il a été démontré qu'une variante génétique à proximité du gène codant pour l'interféron-lambda-3 (*IL28B rs12979860*, C/T) est un facteur prédictif important de la réponse à l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV. L'*IL28B rs12979860* a été génotypé chez 653 des 1 048 (62 %) patients de l'étude SPRINT-2 (patients n'ayant jamais été traités) et chez 259 des 394 (66 %) patients de l'étude RESPOND-2 (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique) (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Dans l'ensemble, chez les patients qui ont reçu au moins une dose du placebo ou de bocéprévir (population en intention de traiter modifiée) avec l'IFN $\alpha$ -2b pégyulé/RBV pendant 48 semaines, les taux de réponse virologique soutenue avaient tendance à être plus bas chez les patients ayant les génotypes C/T et T/T, comparativement au génotype C/C, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais été traités que chez ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique. Les résultats de cette analyse rétrospective de sous-groupes doivent être utilisés avec prudence compte tenu de la petite taille de l'échantillon et des différences

potentielles pouvant exister entre les caractéristiques démographiques ou cliniques de la population de la sous-étude et celles de la population générale de l'étude.

**Tableau 29 – Taux de réponse virologique soutenue pour le génotype *IL28B rs12979860***

Étude clinique	Génotype <i>IL28B rs12979860</i>	Réponse virologique soutenue (%) (n/N)		
		IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 <sup>a</sup>	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV (TAR)*	BOC/IFN $\alpha$ -2b péguylé/RBV-48 <sup>a</sup>
<b>SPRINT-2</b> (patients n'ayant jamais été traités)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
<b>RESPOND-2</b> (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

a : Pour une description de chacun des groupes de traitement, voir **ÉTUDES CLINIQUES**.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

#### **Bocéprévir**

Le bocéprévir présente une toxicité peu élevée à la suite de l'administration de doses orales uniques. Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration de doses de 2 000 mg/kg à des rates et de 1 000 mg/kg à des rats. Chez les singes, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg et seuls des signes cliniques mineurs, notamment des vomissements et des selles anormales, ont été constatés à des doses de 500 et de 1 000 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été noté après l'administration de doses de 100 mg/kg à des chiens et les seuls signes observés à la dose la plus élevée utilisée dans les études, soit 200 mg/kg, ont été des vomissements et des selles anormales.

#### **Ribavirine**

La ribavirine a présenté un faible degré de toxicité à la suite de son administration en doses uniques à des animaux. La dépression, une posture voûtée, un pelage rugueux, de l'ataxie, de la prostration, des tremblements et une respiration laborieuse sont les réactions qui ont suivi l'administration de doses toxiques aiguës chez la souris et le rat. La présence de matière rouge foncé dans les voies digestives des rats ayant reçu les plus fortes doses et n'ayant pas survécu est fortement évocatrice d'hémorragies attribuables à la ribavirine. On a observé les mêmes phénomènes chez le cobaye. Chez les chiens ayant reçu une dose unique pouvant aller jusqu'à 480 mg/kg, on a observé l'émission de selles molles et muqueuses, ainsi que de la diarrhée. Des vomissements et une perte pondérale passagère ont également été observés chez certains chiens recevant les doses intermédiaires. On a retrouvé des zones d'aspect ulcéreux dans la partie supérieure du duodénum chez les chiens ayant reçu une dose située entre 60 et 480 mg/kg.

#### **Interféron alfa-2b péguylé**

L'injection sous-cutanée d'interféron alfa-2b péguylé à raison de doses uniques ayant un volume restreint (56 850  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  chez le rat et 60 410  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  chez la souris) n'a entraîné aucune manifestation de toxicité. On n'a observé aucun effet indésirable chez des primates qui avaient reçu le produit en dose unique à

raison de 58 861 µg/m<sup>2</sup> (mâles) et de 29 435 µg/m<sup>2</sup> (guenons). Ces deux doses uniques sans effet indésirable correspondent à environ 2 943 fois (dans le cas des singes mâles) et 1 472 fois (dans celui des guenons) la dose d'interféron alfa-2b administrée hebdomadairement à l'humain (20 µg/m<sup>2</sup> ou 9 x 10<sup>6</sup> UI) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Des 4 singes qui avaient reçu une dose unique de 117 721 µg/m<sup>2</sup>, un est mort et un autre a été sacrifié en raison de son état moribond. Un décès était imputable à une myocardite et à un épanchement pleural vraisemblablement présents avant l'administration du produit. La cause du décès n'a pas été établie chez l'autre singe. Parmi les effets indésirables observés chez les survivants qui avaient reçu la dose la plus forte figuraient la perte d'appétit, ainsi que la baisse de la température corporelle et de la tension artérielle.

### **Toxicité à long terme (subaiguë et chronique)**

#### **Bocéprévir**

Dans les études toxicologiques non cliniques, les résultats observés à l'égard du bocéprévir ont tendance à être liés à la dose ou à l'espèce. Les effets surviennent après l'administration de doses qui sont soit légèrement plus élevées que la dose thérapeutique, soit équivalentes. Les cibles visées dans les études non cliniques sont, entre autres, la vésicule biliaire, le foie, l'appareil reproducteur et le temps de céphaline activée (TCA), un paramètre de coagulation, et sont observées principalement chez les rongeurs. Aucun de ces résultats non cliniques n'a été identifié sur le plan clinique.

Une décoloration de la vésicule biliaire a été observée dans une étude de 2 ans évaluant les effets carcinogènes chez la souris, sans que soient notés de corrélats histopathologiques, d'inflammation, de signes de concrétions, d'effet à long terme sur l'intégrité de la vésicule biliaire ou de tumeurs vésiculaires. Dans des études de plus courte durée chez les souris (à des doses et à des expositions plus élevées) et des études chez les singes, aucune décoloration de la vésicule biliaire n'a été observée. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez la souris, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucun effet indésirable lié à l'administration du bocéprévir n'évoque un dysfonctionnement de la vésicule biliaire.

Les réactions toxiques non cliniques reliées au foie incluaient des infiltrats neutrophiles en foyer (souris), une nécrose isolée des hépatocytes (souris), une accumulation de pigments dans les macrophages hépatiques (souris) et des hépatocytes multinucléés (rats mâles). Mis à part la présence d'hépatocytes multinucléés, pour l'ensemble des observations de nature hépatique, la dose sans effet représentait une exposition semblable ou supérieure, chez la souris ou le rat, à celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Les résultats des épreuves de la fonction hépatique ne soulevaient pas d'inquiétudes cliniques.

Des augmentations du paramètre de coagulation (TCA) ont été constatées chez les singes. Aucune modification quant aux autres paramètres de pathologie clinique ayant pu être évocateurs d'une hémorragie, ni aucun signe pathologique macroscopique d'une hémorragie ayant pu révéler la présence d'anomalies hémostatiques n'ont été observés. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez le singe, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Le TCA a fait l'objet d'une surveillance clinique et aucun effet cliniquement significatif n'a été mis en évidence.

## **Ribavirine**

Des études ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe en vue d'évaluer la toxicité de doses répétées de ribavirine. Chez la souris, l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 600 mg/kg durant 90 jours s'est soldée par une mortalité proportionnelle à la dose dans les groupes ayant reçu de fortes doses (300 et 600 mg/kg/jour). On a observé une baisse de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou du nombre d'érythrocytes dans tous les groupes traités. On a également observé une hausse du volume globulaire moyen et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (à la dose de 300 mg/kg), du nombre de plaquettes (aux doses de 150 et de 300 mg/kg/jour), de réticulocytes (à la dose de 300 mg/kg/jour), de neutrophiles, de globules rouges nucléés et des poikilocytes (à la dose de 300 mg/kg/jour). On a constaté une augmentation du poids de la rate chez les animaux traités, ainsi qu'une augmentation du poids du foie dans le groupe ayant reçu la dose de 300 mg/kg. Les testicules et les épидидymes des souris des groupes auxquels on avait assigné les doses de 150, de 300 et de 600 mg/kg présentaient des signes histologiques de dégénérescence bilatérale de l'épithélium germinatif testiculaire, accompagnée d'une oligospermie épидidymaire bilatérale et d'une accumulation de matière séminale dégénérée.

Aucune anomalie clinique ni mortalité liée à la ribavirine n'ont été observées chez des rats qui avaient reçu jusqu'à 120 mg/kg de ribavirine par voie orale durant au moins 28 jours. La prise de nourriture et les poids corporels étaient abaissés dans les groupes recevant les doses intermédiaire et forte. On a noté une baisse liée au traitement de la masse de globules rouges en circulation, caractérisée par une baisse de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes. Le thymus des rats mâles et femelles qui recevaient la forte dose de ribavirine était de taille réduite et présentait une déplétion lymphoïde.

Au cours d'une étude de 90 jours, l'administration de ribavirine par voie orale (de 20 à 200 mg/kg/jour) à des rats a entraîné la mort de certains animaux dans les groupes recevant les doses de 15 mg/kg/jour (1 F) et de 200 mg/kg/jour (1 F/3 M). Dans le groupe recevant la dose la plus forte, les rats ont présenté une hausse des taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase en plus des effets du traitement sur le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre d'érythrocytes, de plaquettes et de leucocytes (aux doses de 40 à 200 mg/kg). Le cœur et la rate étaient également plus lourds chez les rats ayant reçu la dose la plus forte.

Dans le cadre d'une étude par gavage de 30 jours, on a observé une horripilation, une respiration anormale ou un comportement amorphe chez les rats qui avaient reçu jusqu'à 320 mg/kg/jour de ribavirine. Ces animaux sont morts ou ont été sacrifiés prématurément. Par ailleurs, dans les groupes auxquels on avait administré les doses de 160 et de 320 mg/kg, on a relevé les observations suivantes : posture voûtée, pâleur des extrémités des membres, ataxie, petite corpulence, hypothermie, perte pondérale ou diminution du gain pondéral, et diminution de la prise de nourriture. Les effets hématologiques se sont caractérisés par une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite (aux doses de 40 et de 160 mg/kg), une diminution du nombre de globules rouges et de leucocytes (à la dose de 160 mg/kg), et par une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen (aux doses de 10 et de 40 mg/kg). Les femelles du groupe ayant reçu la dose de 160 mg/kg ont affiché des hausses du taux d'AST et de la phosphatémie, ainsi qu'une baisse de la protéinémie totale, de l'albuminémie, de la créatininémie et de la calcémie. Chez les animaux du groupe auquel on avait administré la dose de 160 mg/kg, on a constaté une diminution du poids du thymus et une augmentation du poids du cœur et des poumons. À cette même dose, on a observé des altérations macroscopiques du thorax, du cœur, du foie, des poumons, du thymus et des ganglions lymphatiques,

ainsi que des altérations histologiques de ces mêmes organes et glandes, mais aussi des intestins, des glandes salivaires, de la rate et des testicules. Ces mêmes observations ont été faites au cours d'une étude par gavage de 52 semaines où les rats avaient reçu jusqu'à 90 mg/kg/jour. En plus des anomalies décrites ci-dessus, le taux d'ALT était abaissé (dans les deux sexes) tout comme l'albuminémie chez les femelles. En revanche, l'albuminémie était plus élevée chez les mâles (à la dose de 90 mg/kg) entre la semaine 4 et la semaine 13 et diminuée, de la semaine 26 à la semaine 52. L'analyse histopathologique a fait ressortir une déplétion de la cellularité thymique et des anomalies, possiblement secondaires, de la peau, des poumons et des ganglions lymphatiques sous-mandibulaires.

Une étude de 28 jours portant sur l'administration par voie orale de doses de ribavirine de 15, de 30 ou de 60 mg/kg/jour a été réalisée chez le chien. Dans le groupe recevant la forte dose, 5 des 6 chiens sont morts ou ont dû être sacrifiés en raison de leur état moribond. Dans le groupe recevant la faible dose, la principale réaction observée était une entérite, tandis qu'on a noté une diminution du poids vif total et de la prise de nourriture surtout dans les groupes recevant les doses intermédiaire et forte. Les animaux auxquels on avait administré la dose la plus forte ont présenté une cachexie grave. Des signes d'anémie arégénérative (baisse de la masse des globules rouges en l'absence de réticulocytose) et une baisse du nombre de leucocytes ont été observés dans les groupes qui avaient reçu des doses intermédiaire et forte. Dans ces mêmes groupes, on a constaté une hypoplasie de la moelle osseuse, une déplétion lymphoïde du thymus, une vacuolisation cytoplasmique gastrique et une pigmentation granuleuse brune plus marquée de la rate. Ces mêmes anomalies ont été relevées dans deux autres études réalisées chez le chien et portant sur l'administration par voie orale de doses allant de 5 à 40 mg/kg/jour durant 30 jours et de 5 à 20 mg/kg/jour durant 52 semaines.

Des macaques de Buffon ont bien toléré des doses quotidiennes uniques de 100 mg/kg administrées par gavage durant 2 semaines. L'administration par voie intramusculaire de doses de 30 ou de 100 mg/kg à des singes rhésus durant 10 jours a entraîné une diminution de la masse des globules rouges circulants ainsi qu'une hausse du nombre de mégacaryocytes au bout de 10 jours dans les deux groupes; ces effets étaient proportionnels à la dose et réversibles.

### **Interféron alfa-2b péguylé**

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses multiples chez des primates, l'injection de doses de 1 414  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  et de 4 239  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  tous les 2 jours pendant un mois a également été bien tolérée. Il a fallu sacrifier une guenon qui avait reçu la dose la plus élevée (14 126  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , tous les 2 jours) en raison de son état moribond caractérisé par la présence d'abcès dus à une infection bactérienne au point d'injection, l'hypocellularité de la moelle osseuse, l'anémie, l'hypoalbuminémie et la déplétion lymphocytaire dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques. Chez les singes survivants, on a observé des réductions liées à la dose du nombre de plaquettes, de neutrophiles, de lymphocytes et d'érythrocytes ainsi que des taux sériques de protéines, de calcium, de phosphore et de potassium. Ces concentrations tendaient à se normaliser après la deuxième semaine de traitement et sont revenues aux valeurs de départ chez les singes qui avaient reçu le produit en dose élevée et qui ont bénéficié d'une période de récupération de 4 semaines. Les résultats des analyses histopathologiques effectuées suivant le produit administré ne concernaient que la moelle osseuse et le point d'injection. Chez certains animaux qui avaient reçu l'interféron alfa-2b péguylé ou l'interféron alfa-2b, on a relevé une hypercellularité de la moelle osseuse minime ou légère, évocatrice d'un processus de régénération. Une périvasculite minime ou bénigne a été observée au point d'injection dans tous les groupes, y compris le groupe témoin (qui ne recevait que l'excipient). Toutes les altérations observées chez les singes qui recevaient de l'interféron

alfa-2b péguylé étaient de nature comparable à celles qui avaient été rapportées dans le groupe traité à l'interféron alfa-2b pendant cette étude ou chez les singes qui avaient reçu de l'interféron alfa-2b dans le cadre d'études antérieures.

Le lien existant entre la dose administrée, les effets généraux et l'ASC relative à l'interféron alfa-2b après l'injection d'une dose unique dans le cadre de l'étude d'un mois menée sur des singes est illustré au tableau 30 ci-après.

Les effets toxiques généraux liés à l'emploi de 4 239  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de l'interféron alfa-2b péguylé étaient très comparables à ceux qu'entraîne l'administration de 3 105  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  d'interféron alfa-2b. L'administration de l'interféron alfa-2b péguylé a été bien tolérée, mais a entraîné des manifestations de toxicité bénigne lorsque la dose intermédiaire, c'est-à-dire 4 239  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , ou 241,6  $\times 10^6$  UI/ $\text{m}^2$ , était utilisée. Après une seule injection de chacune de ces doses, on a obtenu des courbes des taux plasmatiques d'interféron alfa-2b dont l'ASC était similaire (respectivement 0,675 et 0,545  $\times 10^6$  UI-équivalent  $\times$  h/mL respectivement pour l'interféron alfa-2b péguylé et l'interféron alfa-2b). Cependant, l'interféron alfa-2b péguylé s'accumule dans l'organisme après plusieurs injections à cause de sa longue demi-vie. Quand ces deux produits sont administrés en doses multiples, l'ASC consécutive à l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé à raison de 4 239  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  serait donc plus grande que l'ASC obtenue après l'injection de 3 105  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  d'interféron alfa-2b. Cette situation porte à croire que, chez le singe exposé à des doses semblables par voie générale, l'emploi de l'interféron alfa-2b péguylé entraînerait des effets toxiques généraux un peu moins graves que ceux de l'interféron alfa-2b.

**Tableau 30 – Corrélation entre la dose administrée et les effets généraux**

Médicament testé	Dose ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ )	Dose ( $\times 10^6$ UI/ $\text{m}^2$ )	ASC/(I) <sup>c</sup> $\times 10^6$ UI-équivalent $\times$ h/mL	Effet
IFN $\alpha$ -2b péguylé <sup>a</sup>	1 414	80,6	0,284	Bonne tolérance, légère toxicité
IFN $\alpha$ -2b péguylé	4 239	241,6	0,675	Bonne tolérance, effets minimes
IFN $\alpha$ -2b péguylé	14 126	805,2	2,22	Bonne tolérance, légère toxicité, perte pondérale modérée
interféron alfa-2b <sup>b</sup>	3 105	807,3	0,545	Sacrifice d'une femelle moribonde Effets modérés chez les autres animaux

IFN $\alpha$ -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé

a : Fondé sur une activité spécifique s'élevant à 0,57  $\times 10^8$  UI/mg de protéine

b : Fondé sur une activité spécifique s'élevant à 2,6  $\times 10^8$  UI/mg de protéine

c : D'après les résultats d'un dosage immunoenzymatique (ELISA)

### **Interféron alfa-2b péguylé et ribavirine**

Deux études d'une durée de un mois, l'une ayant porté sur les manifestations toxiques et l'autre, sur les manifestations toxiques et les neutrophiles, ont été réalisées chez des macaques de Buffon auxquels on avait administré de l'interféron alfa-2b péguylé et de la ribavirine. Au cours de ces deux études, les singes recevaient un jour sur deux de l'interféron alfa-2b péguylé par injections sous-cutanées (5 494  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ) administré seul ou avec une dose quotidienne de ribavirine par voie orale (50 ou 75 mg/kg, par gavage).

Les principaux effets observés pendant l'étude de toxicité de un mois (perte pondérale liée à une inappétence et diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes imputable à une dépression

réversible de la fonction médullaire osseuse) ont été ceux auxquels on s'attendait étant donné les effets biologiques bien connus de ces deux médicaments. Cinq singes (un ayant reçu de l'interféron alfa-2b péguylé seulement, un ayant reçu l'association médicamenteuse à faible dose et trois auxquels on avait administré l'association médicamenteuse à forte dose) ont dû être sacrifiés en raison de leur état moribond. Cet état n'était pas un effet direct des médicaments administrés, mais plutôt le résultat d'infections opportunistes. L'effet de l'interféron alfa-2b péguylé sur le nombre de neutrophiles vient corroborer la conclusion selon laquelle une diminution de la résistance de l'hôte aux infections aurait favorisé la morbidité et la mortalité. Au cours de l'étude de postobservation, on n'a pas observé un tel taux de morbidité imputable aux infections opportunistes malgré l'utilisation de schémas posologiques semblables.

Dans le cadre de l'étude de un mois ayant porté sur la toxicité et les neutrophiles, l'administration de ribavirine (à raison de 75 mg/kg) et d'interféron alfa-2b péguylé (à raison de 350, de 1 400 ou de 5 500 µg/m<sup>2</sup>) s'est soldée par l'exacerbation des effets biologiques généralement observés avec chacun de ces médicaments pris séparément. Ces effets comprenaient une perte pondérale causée par de l'inappétence et une diminution du nombre d'érythrocytes et de leucocytes imputable à une dépression réversible de la fonction médullaire osseuse (interféron alfa-2b péguylé) ou une hémolyse extravasculaire (ribavirine). Les trois schémas posologiques ont en outre entraîné des altérations de la moelle osseuse qui se sont surtout produites chez les mâles ayant reçu l'association médicamenteuse à forte dose. On n'a constaté aucun effet que l'on aurait pu imputer aux médicaments sur les neutrophiles. Un singe est mort d'une pneumonie de déglutition vraisemblablement exacerbée par la neutropénie.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### **Bocéprévir**

Des études sur la carcinogénèse d'une durée de deux ans ont été menées avec le bocéprévir chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses pouvant atteindre 650 mg/kg. Les rats mâles et femelles ont reçu des doses pouvant atteindre 125 mg/kg et 100 mg/kg, respectivement. Chez les souris femelles, une dose élevée de 650 mg/kg a entraîné une hausse de l'incidence des adénomes hépatocellulaires, alors que l'exposition générale au médicament était 5,7 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Les adénomes hépatocellulaires n'ont été associés à aucune augmentation du taux de mortalité ou de cancers. L'induction des enzymes du CYP450 a été démontrée chez les souris ayant reçu le bocéprévir, et on sait que les tumeurs hépatiques sont une séquelle d'une exposition prolongée à un inducteur enzymatique. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les souris mâles pendant l'étude, peu importe la dose administrée. Chez les rats, aucune augmentation des cas d'adénome ou de carcinome liée au traitement n'a été constatée à une exposition générale similaire à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour (l'exposition au médicament chez le rat est environ 0,9 fois celle observée chez l'humain). On ignore quelle est la pertinence clinique des adénomes hépatocellulaires observés chez les souris femelles, le cas échéant.

Le bocéprévir n'a exercé aucun effet mutagène ou génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris les épreuves de mutagenèse bactérienne, les tests sur des lymphocytes humains du sang périphérique et les tests du micronoyau chez les souris.

## **Ribavirine**

Une étude d'une durée de 18 mois effectuée par gavage chez la souris a indiqué que la ribavirine n'est pas oncogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour. Les altérations hématologiques et spléniques observées montrent que la ribavirine a été absorbée à des taux suffisants pour causer des effets indésirables et que la gravité de ces effets était proportionnelle à la dose. Une étude de 2 ans effectuée par gavage chez le rat a montré que la ribavirine était dépourvue de pouvoir oncogène lorsqu'elle était administrée à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. Des études types de carcinogénicité ont été réalisées chez des rongeurs qui n'étaient que faiblement exposés à la ribavirine comparativement aux humains en contexte de traitement (facteur de 0,1 chez le rat et de 1 chez la souris); elles n'ont pas mis en évidence la tumorigénicité de cette substance. De plus, lors d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines ayant pour modèle la souris hétérozygote p53 (+/-), la ribavirine n'a pas entraîné la formation de tumeurs à la dose maximale tolérée de 300 mg/kg (facteur d'exposition plasmatique par rapport à celui de l'homme : 2,5).

Les études visant à évaluer le pouvoir mutagène de la ribavirine indiquent que ce composé peut avoir certains effets mutagènes. Dans deux épreuves indépendantes de transformation cellulaire réalisées *in vitro* sur des souches Balb/3T3, la ribavirine a provoqué une augmentation des foyers de transformation. On a également observé des effets mutagènes dans l'épreuve de mutation du lymphome de la souris. Par ailleurs, dans un test du micronoyau effectué sur la souris, on a noté la présence de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatophiles lorsque la ribavirine était administrée à des doses situées entre 20 et 200 mg/kg. Une étude de létalité dominante réalisée chez le rat a été négative, indiquant que s'il y avait eu mutations, elles n'auraient pas été transmises par les gamètes mâles.

## **Interféron alfa-2b péguylé**

L'étude du pouvoir carcinogène de l'interféron alfa-2b péguylé chez des rongeurs ne peut être effectuée car cet agent est dépourvu d'activité biologique chez ces animaux.

D'après les études menées, l'interféron alfa-2b péguylé n'a pas de pouvoir mutagène.

## **Effets toxiques sur la reproduction et le développement**

### **Bocéprévir**

Après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg/kg de bocéprévir marqué au <sup>14</sup>C, des dérivés médicamenteux radiomarqués ont été transférés dans le lait maternel de rates allaitantes et à 12 jours post-partum. Chez les ratons allaités, les concentrations sanguines maximales des dérivés médicamenteux radiomarqués étaient plus de 100 fois inférieures à celles observées chez les mères. On estime que l'exposition aux dérivés médicamenteux chez les nourrissons humains est inférieure à 1 % de la dose.

Chez les rats, le bocéprévir a exercé des effets réversibles sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez les rates, la dose sans effet étant de 75 mg/kg. À cette dose, l'exposition au médicament chez le rat est 1,3 fois plus élevée que l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Une diminution de la fertilité a également été observée chez les rats mâles, fort probablement en raison d'une dégénérescence testiculaire (y compris une vacuolisation des cellules de Sertoli, une atrophie de l'épithélium des tubules séminifères, des débris cellulaires dans l'épididyme, une hypospermie des épидидymes, une dégénérescence des spermatozoïdes, un ramollissement des testicules et une diminution du nombre de

spermatozoïdes et de leur motilité), avec des signes de réversibilité partielle et une dose sans effet de 15 mg/kg (représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour). Chez les jeunes rats, l'âge moyen de la séparation balano-préputiale était légèrement supérieur, comparativement au groupe témoin (46,1 vs 44,4 jours). Ce résultat s'accompagnait d'observations similaires à celles des rats adultes pour les testicules/l'épididyme, notamment un poids moyen des épididymes et des testicules moins élevé. La dose sans effet pour ces observations représente, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucune dégénérescence testiculaire n'a été observée chez les souris ou les singes et, par conséquent, on considère qu'elle est propre au rat. De plus, la surveillance clinique de l'inhibine B, un marqueur indirect, ainsi qu'une analyse du sperme n'ont pas permis de démontrer la pertinence clinique de ces observations chez les patients humains.

Chez les jeunes rats, le bocéprévir a entraîné une hyperplasie réversible des cellules folliculaires de la glande thyroïde ainsi qu'une hausse du poids du foie, avec une dose sans effet représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Étant donné qu'aucun lien n'a été mis en évidence entre l'administration du bocéprévir et les cas d'hyperplasie thyroïdienne dans les études menées chez des rats, des souris et des singes adultes, on considère que ces modifications sont propres à l'âge et à l'espèce (jeunes rats), et qu'elles ne soulèvent aucune crainte quant à l'innocuité du produit chez l'humain. Des épreuves de la fonction thyroïdienne ont été effectuées dans le cadre des études cliniques sur le bocéprévir et aucun changement thyroïdien n'a été démontré avec le bocéprévir.

### **Ribavirine**

Dans une étude de fertilité (segment I), on a administré à des rats mâles 10, 40 ou 160 mg/kg/jour de ribavirine durant 9 semaines avant leur accouplement, et aux femelles, 0,3, 1,0 ou 10,0 mg/kg/jour (ces doses sont toutes inférieures à la dose quotidienne recommandée chez l'humain) 2 semaines avant leur accouplement et jusqu'au 5<sup>e</sup> jour de gestation présumée; on n'a observé aucun effet néfaste lié au traitement sur le taux d'accouplement ni d'effets tardifs sur le développement in utero et postnatal de la portée.

Des rates ont reçu, par voie orale, des doses de 0,3, de 1,0 et de 10,0 mg/kg de ribavirine du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. En dépit d'une maternotoxicité négligeable, l'administration de la dose de 10,0 mg/kg s'est soldée par des morts embryonnaires, par une diminution de la taille des portées et du poids des fœtus, par des anomalies des viscères et du squelette, et par des variations squelettiques. Des anomalies morphologiques ont également été observées dans le groupe ayant reçu la dose de 1,0 mg/kg. Dans une deuxième étude, on a administré à des rates des doses de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mg/kg, par voie orale, du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. L'administration de la dose de 1,0 mg/kg s'est accompagnée d'une baisse transitoire du gain pondéral maternel, d'une légère réduction du poids fœtal et d'une augmentation du nombre de fœtus porteurs d'anomalies et de variations squelettiques.

On a administré de la ribavirine (0, 35, 75 ou 150 mg/kg/jour) par voie orale à des souris mâles pendant 3 à 6 mois afin d'étudier l'évolution et la réversibilité de la dégénérescence testiculaire provoquée par la ribavirine. On a observé des effets sur la spermatogenèse, ceux-ci étant modérés et proportionnels à la dose administrée, y compris une réduction du nombre de spermatides testiculaires, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une augmentation du nombre de spermatozoïdes épididymaires anormaux, une diminution du poids des testicules, de faibles diminutions du diamètre des canalicules séminifères,

une vacuolisation plus fréquente et un amincissement de l'épithélium germinatif. Une fois le traitement interrompu, tout est complètement rentré dans l'ordre après un ou deux cycles de spermatogenèse. Au cours d'une autre étude, l'administration de ribavirine par voie orale à raison de 1, de 15, de 35 ou de 75 mg/kg/jour pendant 3 mois à des souris âgées de 7 semaines s'est soldée par des diminutions du nombre de spermatides testiculaires et de spermatozoïdes de l'épididyme postérieur, ainsi que du pourcentage de spermatozoïdes normaux sur le plan morphologique. Les modifications morphologiques constituaient les paramètres d'évaluation les plus sensibles, puisque les chercheurs ont observé des différences entre les animaux traités par la ribavirine et les témoins à la dose de 15 mg/kg. Les effets sur le nombre de spermatides et sur la morphologie des spermatozoïdes se sont révélés réversibles à l'arrêt du traitement.

Une étude de toxicocinétique a été effectuée chez la lapine avec des doses de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg, administrées par voie orale, du 6<sup>e</sup> jour au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Les effets sur le produit de conception à la dose de 3,0 mg/kg se sont caractérisés par une légère hausse de la mortalité *in utero*, par une légère diminution de la taille des portées, par une diminution marquée du poids fœtal moyen et du poids de la portée et par une augmentation du nombre de fœtus probablement atteints de malformations d'après les résultats de l'examen macroscopique. Par ailleurs, l'administration, à des rates, de doses de ribavirine allant jusqu'à 1,0 mg/kg du 15<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour suivant la parturition, n'a été associée qu'à une toxicité minime, voire nulle, chez les femelles gravides et leur progéniture.

### **Interféron alfa-2b péguylé**

L'interféron alfa-2b a eu des effets abortifs chez *Macaca mulatta* (singes rhésus) aux doses de 7,5, de 15 et de 30 x 10<sup>6</sup> UI/kg (soit 90, 180 et 360 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée de 2 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>). Même si l'on a constaté des avortements dans tous les groupes, seuls les groupes recevant les doses intermédiaire et forte présentaient une différence statistiquement significative par rapport aux témoins. Il est fort probable que l'interféron alfa-2b péguylé exerce les mêmes effets.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34 (2):395-403.
2. Hoffmann RM, Diepolder HM, Zachoval R, Zwiebel F-M, Jung MC, Scholz S, et al. Mapping of immunodominant CD4+ T lymphocyte epitopes of hepatitis C virus antigens and their relevance during the course of chronic infection. *Hepatology* 1995;21(3):632-8.
3. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5): 431-5.
4. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf* 1994;10(2):115-50.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl. 1):2-10.
6. Center for Disease Control (CDC): Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. *MMWR Recomm* 1998; 47(RR19): 1-39.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):958-65.
8. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to Combination Therapy Enhances Sustained Response in Genotype-1-Infected Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1061-9.
9. Gupta SK, Glue P, Jacobs S, Belle D, Affrime M. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of pegylated interferon-alpha 2b in young and elderly healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(1):131-4.
10. M. Sherman, S. Shafran, K. Burak et al. Management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21 (Suppl C): 25C - 34C.
11. Chase R., Skelton A., Xia E., Curry S., Liu S., McMonagle P., et al. A novel HCV NS3 protease mutation selected by combination treatment of the protease inhibitor boceprevir and NS5B polymerase inhibitors. *Antiviral Res.* 84(2): 178-84, 2009.
12. Harrison SA, Rossaro L., Hu KQ, Patel K., Tillmann H., Dhaliwal S., et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol.* 52 (3): 864-74, 2010.

13. Kwo P., Lawitz E., McCone J., Schiff E., Vierling J., Pound D., et al. Efficacy of Boceprevir, an NS3 Protease Inhibitor, in Combination with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Genotype 1 Hepatitis C Infection (SPRINT-1): an Open-Label, Randomised, Multicentre Phase 2 Trial. *Lancet*. 376:705-16, 2010.
14. Qiu P., Sanfiorenzo V., Curry S., Guo Z., Liu S., Skelton A. et al. Identification of HCV protease inhibitor resistance mutations by selection pressure-based method. *Nucleic Acids Res*. 37 (10): e74, 2009.
15. Susser S., Welsch C., Wang Y., Zettler M., Domingues FS, Karey U., et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatol*. 50:1709-18, 2009.
16. Poordad F., McCone J., Bacon B., Bruno S., Manns M., Sulkowski M., et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1195-1206.
17. Bacon B., Gordon S., Lawitz E., Marcellin, P., Vierling J., Zeuzem S., et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1207-17.
18. Monographie de produit PEGETRON<sup>®</sup> (ribavirine et interféron alfa-2b péguylé), 22 mars 2011.
19. Monographie de produit VICTRELIS<sup>™</sup> (bocéprévir), 27 juillet 2011.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR  
LE CONSOMMATEUR**

**VICTRELIS TRIPLE™**

VICTRELIS™  
bocéprévir

PLUS

PEGETRON®  
ribavirine  
plus  
interféron alfa-2b péguylé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VICTRELIS TRIPLE™ et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Lisez attentivement ce feuillet avant de commencer à utiliser VICTRELIS TRIPLE™. Il est bien important de lire ce feuillet chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de VICTRELIS TRIPLE™. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous devriez leur parler avant de commencer ce traitement et lors de vos consultations périodiques. Ce médicament n'a été prescrit que pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit d'autre. L'état d'une autre personne présentant les mêmes symptômes que vous pourrait être aggravé par la prise de ce médicament.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

Les raisons d'utiliser ce médicament

VICTRELIS TRIPLE™ est un médicament d'ordonnance utilisé pour le traitement de l'infection chronique (de longue durée) par le génotype 1 du virus de l'hépatite C chez les adultes qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique. Chez les patients atteints d'hépatite C, le virus est présent dans le sang et dans le foie.

On ignore si VICTRELIS TRIPLE™ est sécuritaire et efficace chez les enfants (< 18 ans).

Les effets de ce médicament

Le traitement au moyen de VICTRELIS TRIPLE™ comprend trois médicaments actifs offerts dans deux produits : VICTRELIS™ (bocéprévir) et PEGETRON® (ribavirine et interféron alfa-2b péguylé).

Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C qui cible directement le virus de l'hépatite C afin de réduire la quantité de virus dans l'organisme.

La ribavirine est un agent antiviral (qui lutte contre les infections), mais quand on l'administre seule, elle n'est pas efficace pour traiter l'hépatite C chronique.

L'interféron alfa-2b péguylé est un médicament qui aide le système immunitaire à combattre les infections.

On ne sait pas exactement comment l'association de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b péguylé contribue à lutter contre l'infection par le virus de l'hépatite C.

Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ peut réduire la quantité de virus de l'hépatite C dans le sang et la ramener sous le seuil de détection des analyses de laboratoire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

**Vous ne devez pas prendre VICTRELIS TRIPLE™ dans les cas suivants :**

- **Si vous êtes une femme enceinte ou si votre partenaire est enceinte.**
- **Si vous planifiez une grossesse durant la période du traitement et les 6 mois suivants.**
- **Si vous devenez enceinte ou si votre partenaire devient enceinte durant le traitement.** VICTRELIS TRIPLE™ peut causer des anomalies congénitales graves ou être très nocif pour l'enfant à naître. Votre partenaire et vous **devez donc utiliser une méthode de contraception efficace** pendant cette période.
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de VICTRELIS TRIPLE™ (bocéprévir, ribavirine ou interféron alfa-2b péguylé) ou à l'un de ses excipients (voir Les ingrédients non médicinaux).
- Si vous souffrez d'une hépatite auto-immune (hépatite causée par des cellules de votre organisme qui se combattent les unes les autres) ou de toute autre affection du système immunitaire, ou encore si vous prenez des médicaments qui suppriment l'activité immunitaire (votre système immunitaire vous protège des infections et de certaines maladies).
- Si vous souffrez d'un problème nerveux ou mental grave.
- Si vous souffrez de troubles de la glande thyroïde qui ne sont pas bien maîtrisés par un traitement médicamenteux.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie non maîtrisée et à un stade avancé et (à part votre hépatite C).
- Si vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Si vous souffrez d'épilepsie.
- Si vous allaitez.

- Si vous prenez des médicaments particuliers. Pour de plus amples renseignements au sujet des médicaments que vous ne devez pas prendre pendant votre traitement avec VICTRELIS TRIPLE™, veuillez consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

#### Les ingrédients médicinaux

- capsule de bocéprévir
- capsule de ribavirine
- interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable)

#### Les ingrédients non médicinaux

**Capsule de bocéprévir** : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients suivants : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les inscriptions sur la capsule sont inscrites à l'encre rouge. L'encre rouge contient les ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et gomme laque.

**Capsule de ribavirine** : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule contient du dioxyde de silicium, du dioxyde de titane, de la gélatine et du laurylsulfate de sodium.

**Interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable) en dispositif d'administration unidose REDIPEN®** : phosphate de sodium dibasique (anhydre), phosphate de sodium monobasique dihydraté, polysorbate 80 et sucrose.

#### Les formes posologiques

Chaque capsule de bocéprévir contient 200 mg de bocéprévir.

Chaque capsule de ribavirine contient 200 mg de ribavirine.

Le dispositif d'administration unidose REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) se présente sous la forme d'une cartouche en verre à 2 compartiments : l'un renferme l'interféron alfa-2b péguylé sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé, et l'autre, de l'eau stérile pour préparations injectables. Chaque cartouche est fournie dans un stylo servant à la reconstitution, à la préparation de la dose et à l'administration sous-cutanée. Le dispositif pour usage unique est offert en concentrations de 80, 100, 120 et 150 µg.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Certaines personnes deviennent déprimées lorsqu'elles prennent l'interféron alfa-2b péguylé seul ou en association avec la ribavirine, et, dans certains cas, les personnes songeaient à poser des gestes menaçant la vie des autres, avaient des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé vers les autres). Certains patients se sont suicidés. Assurez-vous d'obtenir des soins d'urgence si vous remarquez que vous devenez déprimé, que vous avez des idées suicidaires ou que votre comportement change. Vous pourriez demander à un membre de votre famille ou à un ami proche de vous aider à surveiller l'apparition de tout signe de dépression ou tout changement de votre comportement.

### Que dois-je absolument savoir sur le traitement par VICTRELIS TRIPLE™?

1. **Le traitement par VICTRELIS TRIPLE™ peut causer des anomalies congénitales graves ou être très nocif pour l'enfant à naître.**
- **Si vous ou votre partenaire êtes enceinte, vous ne devez pas recevoir un traitement au moyen de VICTRELIS TRIPLE™.**
  - **Vous ne devez pas planifier de grossesse pendant que vous ou votre partenaire êtes en traitement, ni durant les 6 mois qui suivent la fin de ce traitement.**
  - **Si vous êtes une femme et que vous devenez enceinte, ou encore, si votre partenaire devient enceinte, durant le traitement ou durant les 6 mois qui le suivent, vous devez consulter votre médecin immédiatement.** Celui-ci devra le signaler au Service d'information médicale de Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.
  - **Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez vous assurer que vous n'êtes pas enceinte en vous soumettant à un test de grossesse avant de commencer ce traitement; un test de grossesse doit être répété tous les mois pendant la durée du traitement.**
  - **Les deux partenaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la fin du traitement.** Étant donné que l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action générale (p. ex., ceux administrés par voie orale, topique, etc.) peut être réduite lors du traitement avec VICTRELIS TRIPLE™, une méthode de barrière ainsi qu'un dispositif intra-utérin doivent être utilisés pendant un traitement avec VICTRELIS™ et la ribavirine. **Vous devriez vous renseigner auprès de votre médecin sur les moyens d'éviter une grossesse.**

2. **La ribavirine peut causer de l'anémie, c'est-à-dire une diminution du nombre de globules rouges dans le sang. L'anémie peut s'aggraver lorsque le bocéprévir est ajouté au traitement associant l'interféron alpha péguylé et la ribavirine. Cela peut être dangereux, en particulier chez les patients qui ont déjà une maladie du cœur ou des problèmes de circulation (cardiovasculaires). Si vous avez, ou avez déjà eu, un problème cardiovasculaire, parlez-en à votre médecin avant de commencer le traitement par VICTRELIS TRIPLE™. Votre médecin effectuera des analyses sanguines périodiquement afin de déceler toute réduction éventuelle de votre taux de cellules sanguines. Selon les médicaments que vous prenez, votre médecin pourrait apporter des modifications à vos traitements actuels ou vous prescrire d'autres médicaments pour traiter votre anémie.**
3. **Le bocéprévir peut causer des effets indésirables graves lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments. Il est important de connaître les médicaments que vous ne devez pas prendre avec le bocéprévir.**
4. **Vous ne devez pas prendre le bocéprévir seul pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. Le bocéprévir ne doit être utilisé qu'en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.**

Il peut arriver que les médicaments soient prescrits pour d'autres raisons que celles indiquées dans cette notice d'emballage. N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel et que vous devez le prendre comme il vous l'a prescrit. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

**Discutez avec votre médecin ou pharmacien AVANT de prendre VICTRELIS TRIPLE™ si vous présentez l'un des états ou problèmes médicaux importants suivants :**

- antécédents de crise cardiaque, ou autre problème cardiaque, parce que le traitement risque d'aggraver les problèmes cardiaques;
- troubles sanguins, y compris l'anémie (nombre insuffisant de globules rouges), la thalassémie (anémie méditerranéenne), la drépanocytose et la neutropénie (nombre insuffisant de neutrophiles), parce que le traitement peut réduire davantage le nombre de vos globules rouges et blancs. Cela peut vous causer des étourdissements ou vous affaiblir et aggraver vos problèmes cardiaques, si vous en avez;
- problèmes de reins;
- problèmes de foie (sauf l'infection par le virus de l'hépatite C);

- problèmes nerveux ou mentaux (comme la dépression, l'anxiété, etc.), parce que le traitement peut aggraver ces problèmes;
- vous avez subi une greffe d'organe pour laquelle vous devez prendre des médicaments qui empêchent votre corps de rejeter le greffon (en affaiblissant votre système immunitaire);
- maladie de la thyroïde;
- cancer;
- infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (le virus qui cause le sida);
- problèmes du système immunitaire dans le passé;
- diabète ou hypertension; il se peut que votre médecin prescrive un examen périodique des yeux;
- taux élevé de graisses (comme les triglycérides ou le cholestérol) dans le sang;
- toute maladie grave touchant votre appareil respiratoire ou votre sang;
- psoriasis ou sarcoïdose, ces affections pouvant s'aggraver pendant le traitement par VICTRELIS TRIPLE™;
- si vous avez tout autre problème de santé;
- si vous prenez des médicaments, incluant ceux vendus sans ordonnance, ainsi que du *shosaikoto*, un remède chinois à base d'herbes (aussi connu sous le nom de *Xiao Chai Hu Tang*), auquel cas il faudra en informer votre médecin;
- si vous prenez d'autres médicaments.

VICTRELIS TRIPLE™ peut causer une anémie, c'est-à-dire une réduction du nombre de globules rouges dans le sang, ou une neutropénie, c'est-à-dire une diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang. L'anémie ou la neutropénie peut s'aggraver lorsque VICTRELIS™ est ajouté à un traitement avec la ribavirine. Par conséquent, votre médecin effectuera des analyses sanguines périodiquement afin de déceler toute réduction éventuelle du nombre de vos cellules sanguines. Selon les médicaments que vous prenez, votre médecin pourrait apporter des modifications à vos traitements actuels ou vous prescrire d'autres médicaments pour traiter l'anémie ou la neutropénie.

VICTRELIS TRIPLE™ peut causer des effets indésirables graves lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments. Il est important de connaître les médicaments que vous ne devez pas prendre avec VICTRELIS™.

Des troubles des dents et des gencives pouvant entraîner la perte des dents ont été signalés chez des patients qui recevaient VICTRELIS TRIPLE™. De plus, la sécheresse de la bouche peut endommager les dents et l'intérieur de la bouche durant un traitement prolongé par VICTRELIS TRIPLE™. Il faut donc bien se brosser les dents deux fois par jour et subir régulièrement des examens dentaires. Des vomissements pourraient également se produire. Dans ce cas, il faudra bien vous rincer la bouche après.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec la ribavirine ou l'interféron alfa-2b péguylé comprennent les suivants : médicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP2C8/9 et le CYP2D6; inhibiteurs de la transcriptase inverse, tels que la zidovudine et la stavudine; analogues de la purine, tels que la didanosine et l'abacavir; et traitements antirétroviraux hautement actifs.

L'administration concomitante de capsules de ribavirine et de didanosine n'est pas recommandée en raison du risque d'acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans l'organisme) et de pancréatite.

Prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez SEBIVO\* (telbivudine) pour traiter l'hépatite B chronique, car ce médicament pris en concomitance avec l'interféron alfa-2b péguylé 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.

**Ne prenez pas VICTRELIS TRIPLE™ si vous prenez les médicaments suivants :**

- alfuzosine – utilisée pour traiter l'hypertrophie de la prostate;
- amiodarone, propafénone et quinidine – utilisées pour les troubles du rythme cardiaque;
- astémizole<sup>1</sup>, terfénadine<sup>1</sup> – utilisés pour traiter les allergies, l'urticaire, les démangeaisons des yeux et larmoiement;
- contraceptifs oraux contenant de la drospirénone;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour traiter les convulsions et les douleurs névralgiques;

<sup>1</sup> Veuillez prendre note que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts au Canada.

- cisapride<sup>1</sup> – utilisé pour favoriser la digestion;
- alcaloïdes de l'ergot utilisés pour le traitement des migraines, notamment :
  - ergotamine,
  - dihydroergotamine,
  - ergonovine,
  - méthylergonovine;
- lovastatine, simvastatine – utilisées pour réduire les taux de cholestérol et de triglycérides;
- midazolam oral, triazolam oral – utilisés pour vous aider à dormir;
- pimozone – utilisé pour les problèmes de santé mentale;
- rifampine – utilisée pour traiter la tuberculose ou la méningite;
- sildénafil et tadalafil – utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – plante médicinale utilisée pour les troubles de l'humeur.

Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants, car ceux-ci pourraient interagir avec le bocéprévir. Il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments ou d'éviter de l'utiliser :

- atorvastatine, bépridil, bosentan, budésônide, buprénorphine, colchicine, cyclosporine, désipramine, dexaméthasone, digoxine, fêlodipine, fluticasone, fluvastatine, méthadone, nicardipine, nifédipine, pravastatine, rifabutine, rosuvastatine, salmétérol, sirolimus, tacrolimus, trazodone et warfarine.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

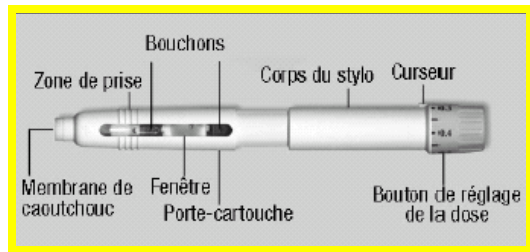
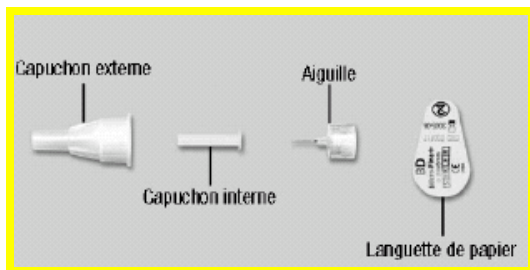
- Vous devez prendre VICTRELIS TRIPLE™ exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment où le faire.
- Si vous remarquez le moindre changement dans l'aspect des capsules de bocéprévir, des capsules de ribavirine ou de la poudre pour solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de la santé qui s'occupe de vous.
- Vous devez toujours prendre VICTRELIS™ et la ribavirine avec des aliments.

Vous trouverez ci-dessous des instructions sur la façon de reconstituer et de vous injecter l'interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable). Veuillez lire ces instructions attentivement

et les respecter à la lettre. Votre médecin, ou son assistant(e), vous montrera comment vous injecter la solution à base d'interféron alfa-2b pégyulé. Ne vous injectez pas votre médicament à moins d'être sûr(e) de la façon de procéder et de bien comprendre toutes les exigences liées à ce mode d'administration.

Suivez attentivement les modes d'emploi donnés.

### **Mode d'emploi du REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé)**



Les directives suivantes expliquent comment vous devez utiliser le stylo jetable REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé). **Veillez lire ces directives attentivement et en entier avant d'utiliser le stylo, et suivez bien toutes les étapes.** Votre médecin ou son assistant(e) vous montrera comment vous injecter votre médicament au moyen du REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé). Ne vous injectez pas votre médicament à moins d'être sûr(e) de la façon de procéder et de bien comprendre toutes les exigences liées à ce mode d'administration.

Le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) est conçu pour être utilisé par une seule personne et ne doit pas être partagé. Utilisez l'aiguille et les tampons imbibés d'alcool fournis dans l'emballage seulement avec le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé). Assurez-vous que la solution est à la température ambiante au moment de l'injection. Votre médecin vous aura précisé la dose à vous injecter pour votre traitement.

**Remarque :** La couleur du bouton de réglage diffère en fonction de la teneur du médicament contenu dans le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé).

#### Étape 1 : Mélange

**Il est important de laisser le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) debout (comme l'indique la figure 1) pendant l'opération de mélange, à moins d'indication contraire.**

- Sortez le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) du réfrigérateur. Laissez le médicament atteindre la température ambiante.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- **Placez le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) debout dans le porte-stylo** du plateau fourni dans l'emballage (le bouton de réglage de la dose doit être **en bas**) (figure 1).

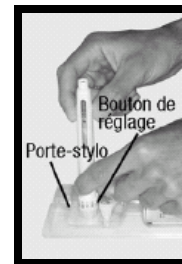


Figure 1

- Vous pouvez tenir le stylo REDIPEN® par la zone de prise. Pour mélanger la poudre et le liquide, appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce que vous entendiez un déclic. Les deux bouchons devraient s'être rejoints dans la fenêtre.
- Attendez plusieurs secondes, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.
- **Tournez doucement le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) à l'envers deux fois. Ne l'agitez pas, sinon il se formerait trop de mousse.**
- En laissant le stylo REDIPEN® debout, examinez la solution à base d'interféron alfa-2b pégyulé par la fenêtre du stylo. S'il y a encore de la mousse, attendez qu'elle disparaisse. La solution devrait être claire et incolore. **N'utilisez pas le stylo si la solution est décolorée, si elle est irrégulière ou si elle contient des particules.**
- Tout en laissant le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) debout dans le porte-stylo, désinfectez la membrane de caoutchouc du stylo avec un tampon imbibé d'alcool.
- Prenez l'aiguille fournie dans le plateau et enlevez la languette de papier protectrice.
- **En laissant toujours le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b pégyulé) dans le porte-stylo**, enfoncez délicatement l'aiguille dans le stylo REDIPEN® et vissez-la soigneusement en place (figure 2).



Figure 2

Assurez-vous que le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) pointe vers le haut.

- N'enlevez pas tout de suite le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Il se pourrait que du liquide s'écoule du capuchon, puisqu'un peu d'air a été expulsé du stylo.
- Attendez environ 5 secondes que tout soit fini.
- Vérifiez par la fenêtre du stylo que les deux bouchons se touchent. S'ils ne se touchent pas, n'utilisez pas le stylo, car vous pourriez être incapable de régler la dose (figure 3).

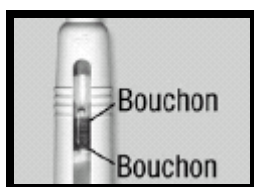


Figure 3

#### Étape 2 : Réglage de la dose

- Retirez le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) du porte-stylo.
- En tenant fermement le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé), tirez sur le bouton de réglage de la dose jusqu'à ce que vous voyiez une **ligne foncée** autour du stylo. Il devrait être facile de tirer sur le bouton de réglage sans forcer (figure 4).

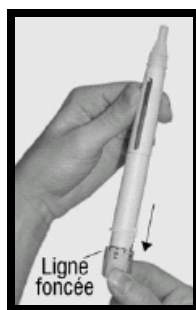


Figure 4

**Remarque :** N'appuyez pas tout de suite sur le bouton de réglage de la dose. Il faudra le faire seulement au moment d'injecter l'interféron alfa-2b péguylé.

- Tournez le bouton de réglage jusqu'à ce que la dose qui vous a été prescrite soit alignée avec le curseur. Le bouton devrait tourner facilement sans que vous ayez à forcer (figure 5).



Figure 5

**Remarque :** S'il est difficile de tirer sur le bouton ou de régler la dose, il est inutile de forcer; n'utilisez pas ce stylo, car il pourrait ne pas fournir la dose exacte.

#### Étape 3 : Injection de la solution

- Choisissez le point d'injection. Le médecin vous aura déjà dit quelles parties du corps conviennent le mieux (par exemple, la cuisse ou le ventre).

**Remarque :** Changez de point d'injection chaque fois que vous vous administrez le médicament.

- Nettoyez le point d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool.
- Enlevez le **capuchon externe de l'aiguille** (figure 6).

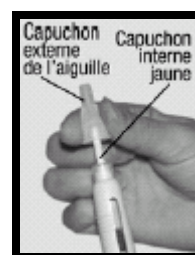


Figure 6

- Il pourrait y avoir du liquide autour du capuchon interne. Ce liquide ne fait pas partie de votre dose, c'est un surplus. Ce phénomène est normal, puisqu'un peu d'air a été expulsé de l'aiguille.
- Lorsque le point d'injection est sec, retirez prudemment le **capuchon interne jaune**, ce qui exposera l'aiguille.
- Tenez le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) en plaçant vos doigts autour du corps du stylo et votre pouce sur le bouton de réglage de la dose (figure 7).



Figure 7

- Avec l'autre main, pincez la peau à l'endroit choisi pour l'injection.
- Insérez l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45 à 90 degrés.
- Appuyez **lentement** et **fermement** sur le bouton de réglage jusqu'au bout.
- **Continuez d'appuyer sur le bouton de réglage de la dose pendant 5 secondes**, pour que toute la dose soit bien injectée.
- Retirez l'aiguille de votre peau.
- Au besoin, appuyez sur le point d'injection avec un petit pansement ou avec de la gaze stérile pendant quelques secondes.
- Ne massez pas le point d'injection. Si vous saignez, appliquez un pansement adhésif sur le point d'injection.
- Jetez le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) et son aiguille dans un contenant rigide sécuritaire.

#### Dose habituelle chez l'adulte

Votre médecin a fixé la dose de ribavirine et d'interféron alfa-2b péguylé qui vous convenait en fonction de votre poids et du schéma thérapeutique (plan de traitement) que vous suivez pour lutter contre votre hépatite C. Le bocéprévir à 800 mg trois fois par jour sera utilisé en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine. Le bocéprévir ne sera ajouté au traitement qu'à partir de la cinquième semaine. La durée totale de votre traitement dépendra de la réponse du virus au traitement.

Votre médecin pourra modifier la posologie ou la durée de votre traitement d'après votre réponse à ces médicaments. Il vous demandera de subir des analyses de sang périodiques qui l'aideront à déterminer si votre traitement agit et si la posologie doit être modifiée.

Votre traitement sera interrompu si vous avez des problèmes graves de reins ou de foie, ou si ce genre de problème survient pendant votre traitement. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

À la lumière des résultats d'une étude clinique, la dose recommandée pour l'interféron alfa-2b péguylé est de 1,5 µg/kg/semaine. Elle doit être administrée en association avec la ribavirine, dont la dose est fixée en fonction du poids du patient. Une fois reconstituée, la solution injectable (interféron alfa-2b péguylé) doit être injectée sous la peau une fois par semaine.

Les capsules de ribavirine doivent être prises chaque jour. Les capsules de ribavirine doivent être prises par voie orale, à raison de 800 à 1 400 mg par jour, en deux doses fractionnées (matin et soir) et avec de la nourriture.

#### **PATIENTS QUI N'ONT JAMAIS ÉTÉ TRAITÉS**

##### **Dose recommandée**

interféron alfa-2b péguylé : 1,5 µg/kg/semaine  
 ribavirine : 800-1 400 mg par jour selon le poids du patient  
 bocéprévir : 800 mg (quatre capsules de 200 mg) 3 fois par jour (à intervalles de 7 à 9 heures)

#### **Recommandations posologiques<sup>a</sup>**

Poids du patient (kg)	Interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable)		Capsules de ribavirine
	Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format du REDIPEN® (µg/0,5 mL) <sup>b</sup>	Dose quotidienne (mg)
40 à 50	1,5	80	800
51 à 65	1,5	100	800
66 à 80	1,5	120	1 000
81 à 105	1,5	150	1 200
> 105	1,5	c	1 400

a : La dose quotidienne de ribavirine est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

b : Après reconstitution conformément aux directives

c : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient

## PATIENTS QUI ONT DÉJÀ CONNU L'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT

### Dose recommandée

interféron alfa-2b péguylé : 1,5 µg/kg/semaine  
 ribavirine : 800-1 400 mg par jour selon le poids du patient  
 bocéprévir : 800 mg (quatre capsules de 200 mg) 3 fois par jour (à intervalles de 7 à 9 heures)

### Recommandations posologiques<sup>a</sup>

Poids du patient (kg)	Interféron alfa-2b péguylé (poudre pour solution injectable) <sup>b</sup>		Capsules de ribavirine	
	Dose hebdomadaire (µg/kg)	Format du REDIPEN <sup>®</sup> (µg/0,5 mL) <sup>b</sup>	Dose quotidienne (mg)	Nombre de capsules (200 mg)
40 à 50	1,5	80	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	1,5	100	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1,5	120	1 000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
86 à 105	1,5	150	1 200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
> 105	1,5	c	1 400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

a : La dose quotidienne de ribavirine est généralement de 13 ± 2 mg/kg/jour.

b : Après reconstitution conformément aux directives

c : Doit être calculé en fonction du poids corporel du patient

Il est bien important de suivre votre schéma posologique et les instructions de votre médecin. Vous devez suivre ce traitement pendant toute la durée pour laquelle il vous a été prescrit et ne pas dépasser les doses prescrites.

### Vous devez toujours prendre le bocéprévir avec des aliments (avec un repas ou une collation, comme un morceau de fruit ou des craquelins).

Prenez les capsules de ribavirine par voie orale, avec de l'eau et au moment des repas. Ne les croquez pas.

La solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé est administrée à raison de 1,5 µg/kg une fois par semaine. L'interféron alfa-2b péguylé s'administre par voie sous-cutanée, autrement dit, par injection au moyen d'une courte aiguille dans la couche de graisse située juste sous la peau. Si vous vous administrez ce produit vous-même, on vous dira comment le préparer et l'injecter.

Si vous vous administrez la solution injectable d'interféron alfa-2b péguylé vous-même, veuillez vous assurer que la dose qu'on vous a prescrite est clairement indiquée sur la boîte de médicament qu'on vous a remise. Vous devez vous injecter l'interféron alfa-2b péguylé une fois par semaine, toujours le même jour. Le fait de vous injecter le médicament toujours à la même heure, une fois par semaine, peut vous aider à ne pas oublier de dose. Si vous vous rendez compte que vous auriez dû prendre votre médicament, mais que vous avez oublié, prenez votre dose immédiatement, sans la doubler pour compenser

votre oubli, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien au besoin.

### Dose excessive

Les principaux effets du surdosage ont été une augmentation de l'incidence et de la gravité des événements indésirables signalés par suite de la prise de doses thérapeutiques de VICTRELIS TRIPLE™.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de bocéprévir et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Si vous oubliez une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, prenez la dose oubliée avec des aliments, puis revenez à l'horaire régulier. Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois. Si vous avez des questions au sujet des mesures à prendre, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous oubliez de prendre une dose de ribavirine, prenez-la dès que vous vous en apercevez, le même jour. Si 24 heures se sont déjà écoulées, renseignez-vous auprès de votre médecin sur ce que vous devez faire. Ne doublez pas la dose suivante.

Si vous oubliez de vous injecter votre dose de solution injectable interféron alfa-2b péguylé, faites-le aussitôt que vous vous en apercevez, si possible le jour même ou le lendemain, et continuez de suivre le schéma posologique prescrit par le médecin. Si plusieurs jours se sont déjà écoulés, consultez votre médecin pour savoir ce que vous devez faire. Ne doublez pas la dose suivante.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

### Quels sont les effets secondaires possibles de VICTRELIS TRIPLE™?

Comme n'importe quel autre médicament, VICTRELIS TRIPLE™ peut occasionner des effets secondaires. Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne se produisent pas tous nécessairement, mais certains d'entre eux peuvent amener les patients à consulter leur médecin.

VICTRELIS TRIPLE™ peut causer des effets indésirables graves, notamment :

- Troubles sanguins. Le bocéprévir peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges (anémie), de neutrophiles (neutropénie), un type de globule blanc, et de plaquettes (thrombopénie). Chez certaines personnes, le taux de cellules sanguines peut diminuer jusqu'à des niveaux dangereusement faibles.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets secondaires suivants se manifeste :

- douleurs à la poitrine ou toux persistante;
- symptômes d'une réaction allergique grave (par exemple, difficulté à respirer, respiration sifflante, urticaire);
- symptômes associés à un rhume ou à une autre infection respiratoire, comme la difficulté à respirer ou la toux;
- essoufflement;
- fièvre ou frissons survenant quelques semaines après le début du traitement;
- modification des battements du cœur;
- dépression, désespoir ou pensées morbides (idées suicidaires ou tentatives de suicide);
- confusion, agressivité (parfois envers les autres), hallucinations;
- difficulté à dormir;
- maux d'estomac intenses, selles noires ou goudronneuses, présence de sang dans les selles ou l'urine, engourdissement ou picotements;
- saignements de nez abondants;
- douleurs dans le bas du dos ou au côté, difficulté à uriner ou douleur au moment d'uriner;
- troubles de la vue ou de l'audition; ou
- fatigue et pâleur inhabituelles, apparition facile de bleus sur la peau.

Les autres effets secondaires pouvant se produire pendant le traitement sont les suivants :

- irritation ou douleur au point d'injection;
- malaise généralisé caractérisé par des maux de tête, de la fatigue ou de la somnolence, des frissons, de la fièvre, des symptômes rappelant ceux de la grippe, de la faiblesse, des douleurs au côté droit près des côtes, le sentiment de ne pas être en forme, des bouffées de chaleur ou une transpiration abondante;
- pression sanguine trop haute ou trop basse;
- étourdissements, vertige ou évanouissements;
- névralgie de la langue ou de la bouche, sécheresse de la bouche, soif, perte d'appétit, perte de poids, nausées (maux de cœur), vomissements, maux d'estomac ou douleurs au ventre, indigestion, flatulences, diarrhée, selles molles, constipation;
- douleur ou raideur musculaire, douleur aux articulations, arthrite;
- irritabilité, anxiété, agitation, nervosité, sautes d'humeur, problèmes de concentration, perte d'intérêt pour la vie;
- perte de cheveux, changement de la texture des cheveux;
- troubles de la peau, y compris les démangeaisons, des éruptions cutanées, la sécheresse de la peau, des rougeurs ou des taches brunes sur la peau, une augmentation ou une diminution de la sensibilité au toucher, une sensibilité à la lumière, de l'eczéma, du psoriasis;
- troubles de l'appareil respiratoire, y compris un enrouement de la voix, un mal de gorge, de la toux, un

- écoulement nasal, une congestion nasale, une infection des sinus, une bronchite, une pneumonie;
- infection par un virus ou un champignon, herpès (bouton de fièvre); ou
- troubles menstruels.

Les effets secondaires de VICTRELIS TRIPLE™ les plus fréquents sont, entre autres :

- de la fatigue, un faible nombre de globules rouges (anémie), une altération du goût, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, une douleur abdominale, de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires, une perte de poids, des troubles du sommeil et une sécheresse de la peau;
- de la fatigue, des étourdissements, une perte de connaissance, des fluctuations de la tension artérielle et une vision brouillée; la prudence est donc de mise si vous devez conduire une automobile ou faire fonctionner de la machinerie lourde.

Certains patients peuvent présenter les effets secondaires suivants : changement du goût ou de l'odorat, inflammation, infection, douleur ou sécheresse des yeux, problèmes touchant les larmes, vue brouillée, maux d'oreille, infection de l'oreille moyenne, réaction allergique, gonflement des mains et des pieds, inflammation ou saignement des gencives, abcès dentaire, plaies au rectum, perte d'intérêt pour le sexe, impuissance, irritation du vagin, migraine, goutte, altération de la fonction thyroïdienne.

De très rares cas d'accident vasculaire cérébral (événement cérébrovasculaire) ont été signalés.

Dans de très rares cas, l'interféron alfa-2b pégyulé, en monothérapie ou en association avec la ribavirine, peut causer une anémie aplasique. L'anémie aplasique est une affection causée par l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer de nouveaux globules rouges, globules blancs et plaquettes. Une aplasie pure des globules rouges a aussi été signalée. Cet état se produit lorsqu'une anémie grave et subite (caractérisée par des symptômes tels une fatigue importante et un essoufflement à l'effort léger) se manifeste en raison de l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer des globules rouges.

De plus, les événements suivants ont été associés au traitement par l'interféron alfa-2b pégyulé : paralysie faciale (faiblesse et affaissement d'un côté du visage), réactions allergiques graves telles que œdème angioneurotique (maladie allergique de la peau caractérisée par des plaques circonscrites enflées de peau et de ses couches sous-cutanées, des membranes des muqueuses et, parfois, des organes internes), nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (spectre d'éruptions cutanées de divers degrés de gravité incluant le décès pouvant être associé à des lésions bulbeuses dans la bouche, le nez, au niveau des paupières et sur d'autres muqueuses et d'exfoliation sur les régions touchées de la peau) et cécité.

De plus, 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) a été associé au traitement par l'interféron alfa-2b péguylé.

Informez immédiatement votre médecin de tout effet indésirable qui vous incommode ou qui persiste.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant causer de la fatigue, des maux de tête, un essoufflement pendant l'activité physique, des étourdissements et un teint pâle.		√	
	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules blancs (neutropénie) pouvant causer un risque accru d'infections.		√	
Fréquents	Santé mentale : dépression, idées suicidaires, hallucinations, agressivité ou confusion, troubles du sommeil ou de la concentration.		√	
	Cœur : douleurs à la poitrine, pression artérielle élevée ou basse, changements dans les battements de votre cœur.		√	
	Infection : forte fièvre ou frissons, ou douleur au moment d'uriner.		√	
	Thyroïde : apparition ou aggravation de troubles de la thyroïde.		√	
Peu fréquents	Glycémie : hyperglycémie ou diabète.		√	
	Colite (inflammation de l'intestin) : douleur abdominale, diarrhée sanglante, fièvre.		√	
	Yeux : changement de la vision, tel qu'une baisse ou une perte de vision.		√	
	Oreilles : difficulté à entendre.		√	
	Poumons : difficulté à respirer, infection, pneumonie, inflammation du tissu pulmonaire, apparition ou aggravation de l'hypertension artérielle dans les poumons (hypertension artérielle pulmonaire).		√	
	Apparition ou aggravation de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux disséminé, du psoriasis.		√	
Femmes qui souhaitent devenir enceintes ou qui le sont.				√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec VICTRELIS TRIPLE™.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

**Conservation des emballages VICTRELIS TRIPLE™ :**

Conserver les emballages de VICTRELIS TRIPLE™ au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.

**Conservation du bocéprévir :**

Les capsules de bocéprévir doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, jusqu'à exécution de l'ordonnance par le pharmacien. Les patients peuvent conserver séparément les capsules VICTRELIS™ au réfrigérateur; les capsules VICTRELIS™ réfrigérées peuvent demeurer stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette.

VICTRELIS™ peut également être conservé à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant 3 mois. Conserver dans le contenant original.

**Conservation de la ribavirine :**

Les capsules de ribavirine doivent être conservées séparément au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, ou à une température ambiante constante située entre 15 °C et 30 °C.

**Stabilité et conservation du stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) :**

Conserver le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) entre 2 °C et 8 °C. Une fois la solution reconstituée, le stylo REDIPEN® (interféron alfa-2b péguylé) devrait être utilisé immédiatement, mais il peut être conservé à une température de 2 °C à 8 °C pendant une période maximale de 24 heures. Ne pas congeler.

**Garder VICTRELIS TRIPLE™ et tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SUSPECTÉS**

**Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :**

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (numéro sans frais) :  
1 866 234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) :  
1 866 678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) :  
1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) :  
1-866-496-9092, ou
  - par courrier : Merck Canada Inc.  
Pharmacovigilance  
C.P. 1005  
Pointe-Claire-Dorval, QC H9R 4P8

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour avoir accès à ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, veuillez communiquer avec le promoteur, Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

<sup>TM</sup> Marques de commerce de Schering Corporation, filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisées sous licence.

PEGETRON<sup>®</sup> est une marque déposée de Schering-Plough Ltd., utilisée sous licence.

REDIPEN<sup>®</sup> est une marque déposée de Merck Canada Inc.

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

© 2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**  
Tous droits réservés.

Dernière révision : le 4 novembre 2011

