

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 0,5 mL contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a.

La concentration est de 30 microgrammes pour 0,5 mL.

Conformément au standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interférons, 30 microgrammes d'AVONEX contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis à vis d'autres standards n'est pas connue.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVONEX est indiqué chez les adultes dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).

Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

Posologie

Adulte : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 mL de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine (voir rubrique 6.6). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose

supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.

Titration : pour aider les patients à réduire l'incidence et la sévérité des symptômes pseudo-grippaux (voir rubrique 4.8), il est possible d'effectuer une titration à l'instauration du traitement. La titration utilisant la seringue préremplie peut être réalisée en instaurant le traitement par paliers d' $\frac{1}{4}$ de dose par semaine, de manière à atteindre la dose totale (30 microgrammes/semaine) à la quatrième semaine.

Un autre schéma de titration consiste à instaurer le traitement avec approximativement une $\frac{1}{2}$ dose d'AVONEX une fois par semaine avant de passer à la dose totale. Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période de titration initiale.

Le kit de titration AVOSTARTCLIP a été conçu pour être utilisé uniquement avec la seringue préremplie. Il peut être utilisé pour instaurer le traitement par paliers de $\frac{1}{4}$ de dose ou de $\frac{1}{2}$ dose. Chaque AVOSTARTCLIP est à usage unique. Il doit être jeté avec la seringue d'AVONEX dans la seringue.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'AVONEX chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 18 ans n'ont pas encore été totalement établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité d'AVONEX chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé : les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Mode d'administration

Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (voir rubrique 5.3).

Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25 G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire.

À ce jour, la durée totale du traitement n'est pas connue. Les patients devront être examinés au plan clinique après deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de SEP.

4.3 Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit

administré doivent être clairement enregistrés.

AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (voir rubrique 4.3). L'incidence des dépressions et des idées suicidaires est accrue chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par des interférons. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant.

Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX devra être envisagé (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8).

La prudence s'impose lors de l'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et /ou sous traitement antiépileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement antiépileptique (voir les rubriques 4.5 et 4.8).

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Microangiopathie thrombotique (MAT) : des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Une atteinte hépatique avec élévation des taux sériques des enzymes hépatiques, une hépatite, une hépatite auto-immune et une insuffisance hépatique ont été rapportées sous traitement par interféron bêta après commercialisation (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, ces événements sont apparus en présence d'autres médicaments connus pour entraîner des atteintes hépatiques. Le risque de potentialisation des effets dus à la prise multiple de médicaments différents ou d'autres substances hépatotoxiques (par ex. alcool) n'a pas été établi. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur lorsque des interférons sont administrés en même temps que d'autres médicaments connus pour provoquer une atteinte hépatique.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque, telle qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler une aggravation éventuelle de leur état clinique durant le traitement par AVONEX. Les symptômes pseudo-grippaux observés lors du traitement par AVONEX peuvent entraîner un risque de décompensation pour les patients atteints de troubles cardiaques sous-jacents.

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients souffrant de SEP, il est recommandé d'effectuer, durant le traitement par AVONEX, une numération-formule sanguine et plaquettaire, ainsi que des tests de la fonction hépatique. Chez les patients immunodéprimés, un contrôle plus fréquent des numérations-formule sanguine et plaquettaire peut éventuellement être nécessaire.

Des patients sont susceptibles de développer des anticorps contre AVONEX. Chez certains de ces patients, ces anticorps réduisent l'activité de l'interféron bêta-1a *in vitro* (anticorps neutralisants). Les anticorps neutralisants sont associés à une diminution de l'activité biologique *in vivo* d'AVONEX et peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. On estime que l'incidence de la formation d'anticorps neutralisants atteint un plateau après douze mois de traitement. Des données récentes émanant de patients traités jusqu'à trois ans avec AVONEX suggèrent qu'environ 5 à 8 % d'entre eux développent des anticorps neutralisants.

Le fait d'utiliser différentes méthodes de dosage pour détecter les anticorps sériques contre les interférons limite la possibilité de comparer l'antigénicité des différents produits entre eux.

Des cas de nécrose au site d'injection ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Afin de réduire le risque de réactions au site d'injection, il doit être recommandé aux patients d'utiliser une technique d'injection aseptique et d'alterner les sites d'injection lors de l'administration de chaque dose.

Les consignes d'auto-injection par le patient seront vérifiées périodiquement notamment en cas de réactions au site d'injection. En cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin. La décision d'interrompre ou non le traitement à la suite d'une nécrose au niveau d'un seul site d'injection dépendra de l'étendue de la nécrose. Si le traitement par AVONEX est poursuivi après la survenue d'une nécrose au site d'injection, l'administration d'AVONEX dans la zone atteinte doit être évitée jusqu'à la cicatrisation complète. En cas d'apparition de plusieurs lésions, il convient de changer de site d'injection ou d'interrompre le traitement jusqu'à la cicatrisation.

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

L'interaction entre AVONEX et les corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ou corticostimuline ou ACTH) n'a pas été étudiée de façon systématique. L'expérience clinique a montré que les patients atteints de SEP peuvent recevoir AVONEX et des corticostéroïdes ou de l'ACTH au cours des poussées.

Il a été signalé, chez l'homme et l'animal, que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P-450. L'action d'AVONEX, administré à hautes doses, sur le métabolisme lié au cytochrome P-450 a été évaluée chez le singe et aucune modification du métabolisme hépatique n'a été mise en évidence. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée d'AVONEX avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P-450 comme, par exemple certaines classes d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de la surveillance post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse.

Néanmoins, la durée d'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition durant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse sont très limitées.

D'après les données chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique de la patiente le nécessite, l'utilisation d'Avonex peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Avonex peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études sur la fertilité et le développement ont été menées chez le singe rhésus avec une forme associée d'interféron bêta-1a. Avec des doses très élevées, on a observé des effets anovulatoires et abortifs chez les animaux testés (voir rubrique 5.3).

Aucune information concernant les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

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

Les effets d'AVONEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Chez les sujets sensibles, les effets indésirables sur le système nerveux central peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par AVONEX sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. La titration à l'instauration du traitement par AVONEX a démontré une réduction de la sévérité et de l'incidence des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.

Des symptômes neurologiques transitoires pouvant simuler des poussées de SEP peuvent apparaître après les injections. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Ces épisodes sont de durée limitée, sont liés aux injections et peuvent réapparaître lors d'injections ultérieures. Dans certains cas, ces symptômes sont associés à des symptômes pseudo-grippaux.

La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$ année-patient) ;
 Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$ année-patient) ;
 Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ année-patient) ;
 Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ année-patient) ;
 Très rare ($< 1/10\ 000$ année-patient) ;
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La durée-patient est la somme des unités de temps individuelles durant lesquelles le patient a été exposé à AVONEX avant de présenter l'effet indésirable. Par exemple, 100 année-patient ont pu être observées chez 100 patients traités pendant un an ou chez 200 patients traités pendant six mois.

Le tableau ci-dessous rassemble les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Investigations <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine, thrombopénie perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques
Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i> <i>rare</i>	pancytopénie, thrombopénie microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique*

Affections du système nerveux <i>très fréquent</i> <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	céphalée ² spasticité musculaire, hypoesthésie symptômes neurologiques, syncope ³ , hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>fréquent</i> <i>rare</i> <i>fréquence indéterminée</i>	rhinorrhée dyspnée hypertension artérielle pulmonaire [†]
Affections gastro-intestinales <i>fréquent</i>	vomissements, diarrhée, nausées ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	éruptions cutanées, hypersudation, contusion alopécie œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie ² , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo- squelettique lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite

Affections du rein et des voies urinaires <i>rare</i>	syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections endocriniennes <i>fréquence indéterminée</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>fréquent</i>	anorexie
Infections et infestations <i>fréquence indéterminée</i>	abcès au site d'injection ¹
Affections vasculaires <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	rougeur du visage vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>très fréquent</i> <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	syndrome pseudo-grippal, fièvre ² , frissons ² , hypersudation ² douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie ² , douleur, fatigue ² , malaise, sueurs nocturnes sensation de brûlure au site d'injection réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection ¹ , nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire <i>fréquence indéterminée</i>	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)
Affections hépatobiliaires <i>fréquence indéterminée</i>	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto- immune

Affections des organes de reproduction et du sein <i>peu fréquent</i>	métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques <i>fréquence indéterminée</i>	dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

- *Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4)
- †Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire

¹Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées.

²La fréquence est plus importante au début du traitement

³Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Population pédiatrique

Des données limitées issues de la littérature, des études cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation suggèrent que le profil de tolérance chez les enfants et adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans recevant 30 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine concorde avec celui observé chez les adultes.

Les données de tolérance obtenues avec AVONEX utilisé comme comparateur actif dans une étude randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines menée chez des enfants et adolescents atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente âgés de 10 à moins de 18 ans (dont seulement 10 % de la population globale de l'étude < 13 ans), montrent que dans le groupe traité par AVONEX (n = 72), les événements indésirables suivants qui sont fréquents dans la population adulte ont été rapportés comme très fréquents dans la population pédiatrique : myalgie, douleurs dans les extrémités, fatigue et arthralgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour observation et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : interférons, Code ATC : L03 AB07.

Les interférons sont une famille de protéines d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. On peut distinguer trois formes majeures d'interférons : les interférons alpha, bêta et gamma. Les interférons alpha et bêta sont classés en type I et l'interféron gamma est en type II. Ces interférons ont des activités biologiques qui se chevauchent tout en étant clairement identifiables. Ils peuvent également se différencier par leurs sites cellulaires de synthèse.

L'interféron bêta est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et AVONEX (interféron bêta-1a) sont glycosylés et disposent d'un seul complexe carbohydrate lié à une terminaison azotée. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur activité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets de l'interféron bêta liés à la glycosylation ne sont pas complètement élucidés.

Mécanisme d'action

AVONEX exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la β 2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par AVONEX. Après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'AVONEX, les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins quatre jours et jusqu'à une semaine.

Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action d'AVONEX dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du traitement par AVONEX ont été démontrés dans une étude contrôlée *versus* placebo, chez 301 patients (AVONEX, n = 158 ; placebo, n = 143) présentant une forme de SEP évoluant par poussées caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes ou au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude si l'ancienneté de la maladie était inférieure à 3 ans. Les patients avec un EDSS compris entre 1,0 et 3,5 à l'inclusion ont été inclus dans l'essai. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des durées variables. Cent cinquante patients traités par AVONEX ont été traités pendant un an et quatre-vingt-cinq pendant deux ans. Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par AVONEX. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), maintenue pendant au moins six mois. Il a aussi été démontré une réduction d'un tiers du taux de poussées annualisé. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.

Une étude randomisée en double aveugle de comparaison de doses incluant 802 patients atteints de SEP rémittente (AVONEX 30 microgrammes, n = 402, AVONEX 60 microgrammes, n = 400) n'a montré aucune différence statistiquement significative ou tendance à une différence entre les doses de 30 microgrammes et de 60 microgrammes d'AVONEX sur les paramètres cliniques et en général sur les paramètres IRM.

Les effets du traitement par AVONEX dans la SEP ont également été démontrés dans une étude randomisée en double insu conduite chez 383 patients (AVONEX, n = 193 ; placebo, n = 190) ayant présenté un seul événement démyélinisant associé à au moins deux lésions IRM cérébrales compatibles avec un diagnostic de SEP. Une réduction du risque de présenter un second événement a été observée dans le groupe traité par AVONEX. Un effet sur les paramètres IRM a également été observé. Le risque estimé de survenue d'un deuxième événement démyélinisant était de 50 % à trois ans et de 39 % à deux ans dans le groupe placebo et de 35 % (trois ans) et de 21 % (deux ans) dans le groupe traité par AVONEX. Une analyse post-hoc a montré que les patients dont l'IRM initiale comportait au moins une lésion rehaussée par le gadolinium et neuf lésions T2 avaient un risque de présenter un deuxième événement à deux ans de 56 % dans le groupe placebo et 21 % dans le groupe traité par AVONEX. Cependant, l'impact d'un traitement précoce par AVONEX est inconnu, même dans ce sous-groupe à haut risque car l'étude a été principalement conçue pour évaluer le délai d'apparition d'un second événement plutôt que l'évolution à long terme de la maladie. De plus, il n'y a pas à ce jour, de définition bien établie des patients à haut risque, bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins neuf lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins trois mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne sera envisagé que pour les patients classés à haut risque.

Population pédiatrique

Des données limitées sur l'efficacité/sécurité d'utilisation de 15 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine (n = 8), comparativement à « l'absence de traitement » (n = 8), avec un suivi allant jusqu'à 4 ans sont disponibles. Les résultats dans la population pédiatrique sont comparables à ceux obtenus chez les adultes, bien que le score EDSS ait augmenté au cours des 4 ans de suivi dans le groupe traité, montrant ainsi une progression de la maladie. Aucune comparaison directe avec la dose actuellement recommandée chez l'adulte n'est disponible.

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable a été évalué en tant que comparateur actif dans deux études cliniques contrôlées menées chez des enfants et adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (voir rubrique 4.2).

Dans une étude randomisée en ouvert contrôlée contre comparateur actif, 150 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le diméthyl fumarate, administré par voie orale à la dose de 240 mg deux fois par jour, ou AVONEX, administré à la dose de 30 microgrammes une fois par semaine en injection intramusculaire (IM) pendant 96 semaines.

Dans la population en ITT, la proportion de patients ne présentant pas de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou élargies à la semaine 96 était plus élevée dans le groupe traité par le diméthyl fumarate que dans le groupe traité par AVONEX [respectivement 12,8 % *versus* 2,8 %], par rapport à la valeur de référence.

Dans une étude en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif, 215 patients ont été randomisés pour recevoir le fingolimod par voie orale (0,5 mg une fois par jour ou 0,25 mg une fois par jour chez les patients ayant un poids \leq 40 kg) ou AVONEX 30 microgrammes par voie IM une fois par semaine pendant une durée allant jusqu'à 24 mois.

Le critère d'évaluation principal, le taux annualisé de poussées (TAP) à la semaine 96 ajusté, était significativement plus faible chez les patients traités par le fingolimod (0,122) que chez ceux qui recevaient AVONEX (0,675), avec une réduction relative de 81,9 % du TAP ($p < 0,001$).

Globalement, le profil de tolérance chez les patients recevant AVONEX dans les deux études cliniques concordait qualitativement avec celui observé antérieurement chez les patients adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'AVONEX a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure

l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX survient normalement entre cinq et quinze heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ dix heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse : aucune donnée de carcinogénicité concernant l'interféron bêta-1a n'est disponible chez l'animal ou chez l'homme.

Toxicité chronique : une étude de toxicologie en administration répétée a été menée chez le singe rhésus pendant 26 semaines. AVONEX a été administré par voie intramusculaire une fois par semaine en association avec un autre immunomodulateur, un anticorps monoclonal anti-ligand CD40. Aucune réponse immunitaire dirigée contre l'interféron bêta 1-a et aucun signe de toxicité chronique n'ont été observés.

Tolérance locale : l'effet irritant intramusculaire chez l'animal, suite à des injections répétées au même site d'injection, n'a pas été étudié.

Potentiel mutagène : des tests limités mais pertinents ont été réalisés. Les résultats ont été négatifs.

Atteinte de la fertilité : des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a. À très haute dose, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Des effets dose-dépendants similaires sur la reproduction ont été observés avec d'autres formes d'interférons alpha et bêta. Aucun effet tératogène ou sur le développement fœtal n'a été observé mais les données relatives à l'interféron bêta-1a sur les périodes péri- et post-natales sont limitées.

Aucune information n'est disponible sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Chlorhydrate d'arginine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

NE PAS CONGELER.

AVONEX peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

À conserver dans l'emballage d'origine (barquette plastique scellée) à l'abri de la lumière (voir rubrique 6.5.)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue de 1 mL en verre (de type I) munie d'un opercule avec sécurité et d'un bouchon piston (bromobutyle) contenant 0,5 mL de solution.

Présentation : boîte de quatre ou douze seringues préremplies de 0,5 mL, chacune emballée dans une barquette scellée (plastique) qui contient également une aiguille pour injection intramusculaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

AVONEX est fourni sous forme d'une solution injectable prête à l'emploi, en seringue préremplie.

Une fois sorti du réfrigérateur, AVONEX en seringue préremplie doit être amené à température ambiante (15 °C-30 °C) environ 30 minutes avant l'injection.

Ne pas utiliser de source externe de chaleur comme, par exemple, de l'eau chaude pour réchauffer AVONEX 30 microgrammes, solution injectable.

Si la solution contient des particules en suspension ou si elle n'est pas limpide et incolore, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée. L'aiguille pour l'injection intramusculaire est fournie. La solution ne contient pas de conservateur. Chaque seringue préremplie contient une seule dose d'AVONEX. Éliminer toute fraction inutilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/033/003
EU/1/97/033/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 mars 1997

Date du dernier renouvellement : 13 mars 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable, en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli à usage unique contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution.

La concentration est de 30 microgrammes pour 0,5 mL.

Conformément au standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interférons, 30 microgrammes d'AVONEX contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis à vis d'autres standards n'est pas connue.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en stylo prérempli.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVONEX est indiqué chez les adultes dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).

Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie.

Posologie

Adulte : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 mL de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine (voir rubrique 6.6). Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.

Titration : pour aider les patients à réduire l'incidence et la sévérité des symptômes pseudo-grippaux (voir rubrique 4.8), il est possible d'effectuer une titration à l'instauration du traitement. La titration utilisant la seringue préremplie peut être réalisée en instaurant le traitement par paliers d'¼ de dose par semaine, de manière à atteindre la dose totale (30 microgrammes/semaine) à la quatrième semaine.

Un autre schéma de titration consiste à instaurer le traitement avec approximativement une ½ dose d'AVONEX une fois par semaine avant de passer à la dose totale. Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période de titration initiale. Dès que la dose totale de 30 microgrammes est atteinte, les patients peuvent commencer à utiliser AVONEX PEN.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'AVONEX chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 18 ans n'ont pas encore été totalement établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité d'AVONEX chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé : les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Mode d'administration

À ce jour, la durée totale du traitement n'est pas connue. Les patients devront être examinés au plan clinique après deux ans de traitement et la prolongation du traitement devra être décidée au cas par cas par le médecin traitant. Le traitement devra être interrompu chez les patients développant une forme chronique progressive de SEP.

AVONEX PEN est un stylo prérempli, à usage unique, qui ne doit être utilisé qu'après une formation appropriée (voir rubrique 5.1).

Le site d'injection intramusculaire recommandé lorsqu'on utilise AVONEX PEN est le muscle supéro-externe de la cuisse. Il convient de changer le site d'injection chaque semaine.

Pour utiliser AVONEX PEN, suivre les instructions de la notice.

4.3 Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons β naturels ou recombinants ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (voir rubrique 4.3). L'incidence des dépressions et des idées suicidaires est accrue chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par des interférons. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires à leur médecin traitant.

Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement et être traités de façon appropriée. L'arrêt du traitement par AVONEX devra être envisagé (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8).

La prudence s'impose lors de l'administration d'AVONEX chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et /ou sous traitement antiépileptique, en particulier si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par le traitement antiépileptique (voir les rubriques 4.5 et 4.8).

Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et des patients présentant une myélosuppression sévère devra être envisagé avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Microangiopathie thrombotique (MAT) : des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Une atteinte hépatique avec élévation des taux sériques des enzymes hépatiques, une hépatite, une hépatite auto-immune et une insuffisance hépatique ont été rapportées sous traitement par interféron bêta après commercialisation (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, ces événements sont apparus en présence d'autres médicaments connus pour entraîner des atteintes hépatiques. Le risque de potentialisation des effets dus à la prise multiple de médicaments différents ou d'autres substances hépatotoxiques (par ex. alcool) n'a pas été établi. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur lorsque des interférons sont administrés en même temps que d'autres médicaments connus pour provoquer une atteinte hépatique.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque, telle qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler une aggravation éventuelle de leur état clinique durant le traitement par AVONEX. Les symptômes pseudo-grippaux

observés lors du traitement par AVONEX peuvent entraîner un risque de décompensation pour les patients atteints de troubles cardiaques sous-jacents.

L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés au cours du suivi des patients souffrant de SEP, il est recommandé d'effectuer, durant le traitement par AVONEX, une numération-formule sanguine et plaquettaire, ainsi que des tests de la fonction hépatique. Chez les patients immunodéprimés, un contrôle plus fréquent des numérations-formule sanguine et plaquettaire peut éventuellement être nécessaire.

Des patients sont susceptibles de développer des anticorps contre AVONEX. Chez certains de ces patients, ces anticorps réduisent l'activité de l'interféron bêta-1a *in vitro* (anticorps neutralisants). Les anticorps neutralisants sont associés à une diminution de l'activité biologique *in vivo* d'AVONEX et peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. On estime que l'incidence de la formation d'anticorps neutralisants atteint un plateau après douze mois de traitement. Des données récentes émanant de patients traités jusqu'à trois ans avec AVONEX suggèrent qu'environ 5 à 8 % d'entre eux développent des anticorps neutralisants.

Le fait d'utiliser différentes méthodes de dosage pour détecter les anticorps sériques contre les interférons limite la possibilité de comparer l'antigénicité des différents produits entre eux.

Des cas de nécrose au site d'injection ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Afin de réduire le risque de réactions au site d'injection, il doit être recommandé aux patients d'utiliser une technique d'injection aseptique et d'alterner les sites d'injection lors de l'administration de chaque dose.

Les consignes d'auto-injection par le patient seront vérifiées périodiquement notamment en cas de réactions au site d'injection. En cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin. La décision d'interrompre ou non le traitement à la suite d'une nécrose au niveau d'un seul site d'injection dépendra de l'étendue de la nécrose. Si le traitement par AVONEX est poursuivi après la survenue d'une nécrose au site d'injection, l'administration d'AVONEX dans la zone atteinte doit être évitée jusqu'à la cicatrisation complète. En cas d'apparition de plusieurs lésions, il convient de changer de site d'injection ou d'interrompre le traitement jusqu'à la cicatrisation.

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

L'interaction entre AVONEX et les corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ou corticostimuline ou ACTH) n'a pas été étudiée de façon systématique. L'expérience clinique a montré que les patients atteints de SEP peuvent recevoir AVONEX et des corticostéroïdes ou de l'ACTH au cours des poussées.

Il a été signalé, chez l'homme et l'animal, que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P-450. L'action d'AVONEX, administré à hautes doses, sur le métabolisme lié au cytochrome P-450 a été évaluée chez le singe et aucune modification du métabolisme hépatique n'a été mise en évidence. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée d'AVONEX avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P-450 comme, par exemple certaines classes d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1000 grossesses) issues de registres et de la surveillance post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse.

Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition durant le deuxième et le troisième trimestre sont très limitées.

D'après les données chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais à ce jour, ces données ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique de la patiente le nécessite, l'utilisation d'Avonex peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Avonex peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études sur la fertilité et le développement ont été menées chez le singe rhésus avec une forme associée d'interféron bêta-1a. Avec des doses très élevées, on a observé des effets anovulatoires et abortifs chez les animaux testés (voir rubrique 5.3).

Aucune information concernant les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible.

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

Les effets d'AVONEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Chez les sujets sensibles, les effets indésirables sur le système nerveux central peuvent avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par AVONEX sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. La titration à l'instauration du traitement par AVONEX a démontré une réduction de la sévérité et de l'incidence des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.

Des symptômes neurologiques transitoires pouvant simuler des poussées de SEP peuvent apparaître après les injections. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Ces épisodes sont de durée limitée, sont liés aux injections et peuvent réapparaître lors d'injections ultérieures. Dans certains cas, ces symptômes sont associés à des symptômes pseudo-grippaux.

La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$ année-patient) ;
 Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$ année-patient) ;
 Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ année-patient) ;
 Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ année-patient) ;
 Très rare ($< 1/10\ 000$ année-patient) ;
 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La durée-patient est la somme des unités de temps individuelles durant lesquelles le patient a été exposé à AVONEX avant de présenter l'effet indésirable. Par exemple, 100 année-patient ont pu être observées chez 100 patients traités pendant un an ou chez 200 patients traités pendant six mois.

Le tableau ci-dessous rassemble les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Investigations <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine, thrombopénie perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques
Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i> <i>rare</i>	pancytopénie, thrombopénie microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique*

Affections du système nerveux <i>très fréquent</i> <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	céphalée ² spasticité musculaire, hypoesthésie symptômes neurologiques, syncope ³ , hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>fréquent</i> <i>rare</i> <i>fréquence indéterminée</i>	rhinorrhée dyspnée hypertension artérielle pulmonaire [†]
Affections gastro-intestinales <i>fréquent</i>	vomissements, diarrhée, nausées ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	éruptions cutanées, hypersudation, contusion alopécie œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie ² , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo- squelettique lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite

Affections du rein et des voies urinaires <i>rare</i>	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections endocriniennes <i>fréquence indéterminée</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>fréquent</i>	anorexie
Infections et infestations <i>fréquence indéterminée</i>	abcès au site d'injection ¹
Affections vasculaires <i>fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	rougeur du visage vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>très fréquent</i> <i>fréquent</i> <i>peu fréquent</i> <i>fréquence indéterminée</i>	syndrome pseudo-grippal, fièvre ² , frissons ² , hypersudation ² douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie ² , douleur, fatigue ² , malaise, sueurs nocturnes sensation de brûlure au site d'injection réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection ¹ , nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire <i>fréquence indéterminée</i>	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)
Affections hépatobiliaires <i>fréquence indéterminée</i>	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto-immune

Affections des organes de reproduction et du sein <i>peu fréquent</i>	métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques <i>fréquence indéterminée</i>	dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

- *Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4)
†Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire

¹Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées.

²La fréquence est plus importante au début du traitement

³Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Population pédiatrique

Des données limitées issues de la littérature, des études cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation suggèrent que le profil de tolérance chez les enfants et adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans recevant 30 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine concorde avec celui observé chez les adultes.

Les données de tolérance obtenues avec AVONEX utilisé comme comparateur actif dans une étude randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines menée chez des enfants et adolescents atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente âgés de 10 à moins de 18 ans (dont seulement 10 % de la population globale de l'étude < 13 ans), montrent que dans le groupe traité par AVONEX (n = 72), les événements indésirables suivants qui sont fréquents dans la population adulte ont été rapportés comme très fréquents dans la population pédiatrique : myalgie, douleurs dans les extrémités, fatigue et arthralgie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, en cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour observation et un traitement symptomatique approprié leur sera administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : interférons, Code ATC : L03 AB07.

Les interférons sont une famille de protéines d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. On peut distinguer trois formes majeures d'interférons : les interférons alpha, bêta et gamma. Les interférons alpha et bêta sont classés en type I et l'interféron gamma est en type II. Ces interférons ont des activités biologiques qui se chevauchent tout en étant clairement identifiables. Ils peuvent également se différencier par leurs sites cellulaires de synthèse.

L'interféron bêta est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et AVONEX (interféron bêta-1a) sont glycosylés et disposent d'un seul complexe carbohydrate lié à une terminaison azotée. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur activité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets de l'interféron bêta liés à la glycosylation ne sont pas complètement élucidés.

Mécanisme d'action

AVONEX exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la β 2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par AVONEX. Après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'AVONEX, les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins quatre jours et jusqu'à une semaine.

Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action d'AVONEX dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du traitement par AVONEX ont été démontrés dans une étude contrôlée *versus* placebo, chez 301 patients (AVONEX, n = 158 ; placebo, n = 143) présentant une forme de SEP évoluant par poussées caractérisée par au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes ou au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude si l'ancienneté de la maladie était inférieure à 3 ans. Les patients avec un EDSS compris entre 1,0 et 3,5 à l'inclusion ont été inclus dans l'essai. Compte tenu du protocole de l'étude, les patients ont été suivis pendant des durées variables. Cent cinquante patients traités par AVONEX ont été traités pendant un an et quatre-vingt-cinq pendant deux ans. Dans cette étude, le pourcentage cumulé de patients ayant présenté une progression du handicap à la fin des deux ans (selon l'analyse par courbes de survie de Kaplan-Meier) était de 35 % pour les patients du groupe placebo et de 22 % pour les patients traités par AVONEX. La progression du handicap était définie comme une augmentation d'un point sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), maintenue pendant au moins six mois. Il a aussi été démontré une réduction d'un tiers du taux de poussées annualisé. Cet effet clinique a été observé après plus d'un an de traitement.

Une étude randomisée en double aveugle de comparaison de doses incluant 802 patients atteints de SEP rémittente (AVONEX 30 microgrammes, n = 402, AVONEX 60 microgrammes, n = 400) n'a montré aucune différence statistiquement significative ou tendance à une différence entre les doses de 30 microgrammes et de 60 microgrammes d'AVONEX sur les paramètres cliniques et en général sur les paramètres IRM.

Les effets du traitement par AVONEX dans la SEP ont également été démontrés dans une étude randomisée en double insu conduite chez 383 patients (AVONEX, n = 193 ; placebo, n = 190) ayant présenté un seul événement démyélinisant associé à au moins deux lésions IRM cérébrales compatibles avec un diagnostic de SEP. Une réduction du risque de présenter un second événement a été observée dans le groupe traité par AVONEX. Un effet sur les paramètres IRM a également été observé. Le risque estimé de survenue d'un deuxième événement démyélinisant était de 50 % à trois ans et de 39 % à deux ans dans le groupe placebo et de 35 % (trois ans) et de 21 % (deux ans) dans le groupe traité par AVONEX. Une analyse post-hoc a montré que les patients dont l'IRM initiale comportait au moins une lésion rehaussée par le gadolinium et neuf lésions T2 avaient un risque de présenter un deuxième événement à deux ans de 56 % dans le groupe placebo et 21 % dans le groupe traité par AVONEX. Cependant, l'impact d'un traitement précoce par AVONEX est inconnu, même dans ce sous-groupe à haut risque car l'étude a été principalement conçue pour évaluer le délai d'apparition d'un second événement plutôt que l'évolution à long terme de la maladie. De plus, il n'y a pas à ce jour, de définition bien établie des patients à haut risque, bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins neuf lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins trois mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, le traitement ne sera envisagé que pour les patients classés à haut risque.

Population pédiatrique

Des données limitées sur l'efficacité/sécurité d'utilisation de 15 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine (n = 8), comparativement à « l'absence de traitement » (n = 8), avec un suivi allant jusqu'à 4 ans sont disponibles. Les résultats dans la population pédiatrique sont comparables à ceux obtenus chez les adultes, bien que le score EDSS ait augmenté au cours des 4 ans de suivi dans le groupe traité, montrant ainsi une progression de la maladie. Aucune comparaison directe avec la dose actuellement recommandée chez l'adulte n'est disponible.

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable a été évalué en tant que comparateur actif dans deux études cliniques contrôlées menées chez des enfants et adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (voir rubrique 4.2).

Dans une étude randomisée en ouvert contrôlée contre comparateur actif, 150 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le diméthyl fumarate, administré par voie orale à la dose de 240 mg deux fois par jour, ou AVONEX, administré à la dose de 30 microgrammes une fois par semaine en injection intramusculaire (IM) pendant 96 semaines.

Dans la population en ITT, la proportion de patients ne présentant pas de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou élargies à la semaine 96 était plus élevée dans le groupe traité par le diméthyl fumarate que dans le groupe traité par AVONEX [respectivement 12,8 % *versus* 2,8 %], par rapport à la valeur de référence.

Dans une étude en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif, 215 patients ont été randomisés pour recevoir le fingolimod par voie orale (0,5 mg une fois par jour ou 0,25 mg une fois par jour chez les patients ayant un poids ≤ 40 kg) ou AVONEX 30 microgrammes par voie IM une fois par semaine pendant une durée allant jusqu'à 24 mois.

Le critère d'évaluation principal, le taux annualisé de poussées (TAP) à la semaine 96 ajusté, était significativement plus faible chez les patients traités par le fingolimod (0,122) que chez ceux qui recevaient AVONEX (0,675), avec une réduction relative de 81,9 % du TAP (p < 0,001).

Globalement, le profil de tolérance chez les patients recevant AVONEX dans les deux études cliniques concordait qualitativement avec celui observé antérieurement chez les patients adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'AVONEX a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure

l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

Le pic d'activité antivirale sérique d'AVONEX survient normalement entre cinq et quinze heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ dix heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse : aucune donnée de carcinogénicité concernant l'interféron bêta-1a n'est disponible chez l'animal ou chez l'homme.

Toxicité chronique : une étude de toxicologie en administration répétée a été menée chez le singe rhésus pendant 26 semaines. AVONEX a été administré par voie intramusculaire une fois par semaine en association avec un autre immunomodulateur, un anticorps monoclonal anti ligand-CD40. Aucune réponse immunitaire dirigée contre l'interféron bêta 1-a et aucun signe de toxicité chronique n'ont été observés.

Tolérance locale : l'effet irritant intramusculaire chez l'animal, suite à des injections répétées au même site d'injection, n'a pas été étudié.

Potentiel mutagène : des tests limités mais pertinents ont été réalisés. Les résultats ont été négatifs.

Atteinte de la fertilité : des études de fertilité et de développement ont été conduites chez le singe rhésus avec une forme apparentée d'interféron bêta-1a. À très haute dose, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez les animaux traités. Des effets dose-dépendants similaires sur la reproduction ont été observés avec d'autres formes d'interférons alpha et bêta. Aucun effet tératogène ou sur le développement fœtal n'a été observé mais les données relatives à l'interféron bêta-1a sur les périodes péri- et post-natales sont limitées.

Aucune information n'est disponible sur les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Chlorhydrate d'arginine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

NE PAS CONGELER.

AVONEX PEN contient une seringue préremplie d'AVONEX et doit être conservé au réfrigérateur.

En l'absence de réfrigérateur, AVONEX PEN peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

Conserver AVONEX PEN dans l'emballage intérieur à l'abri de la lumière (voir rubrique 6.5).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue préremplie d'AVONEX est contenue dans un stylo injecteur à usage unique, jetable, appelé AVONEX PEN. La seringue à l'intérieur du stylo est une seringue préremplie de 1 mL en verre (de type I) munie d'un embout de sécurité et d'un piston (bromobutyle), contenant 0,5 mL de solution.

Présentation : chaque AVONEX PEN à usage unique est conditionné dans une boîte individuelle contenant une aiguille pour injection et un capuchon de stylo. AVONEX PEN est disponible en boîtes de quatre ou de douze.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour usage unique seulement : la solution injectable en seringue préremplie est contenue dans l'AVONEX PEN.

Une fois sorti du réfrigérateur, l'AVONEX PEN doit être amené à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) environ 30 minutes.

Ne pas utiliser de source externe de chaleur comme, par exemple, de l'eau chaude pour réchauffer AVONEX 30 microgrammes, solution injectable.

Chaque stylo prérempli à usage unique, jetable, contient une seule dose d'AVONEX. La solution injectable peut être observée à travers la fenêtre d'affichage ovale située sur AVONEX PEN. Si la solution à injecter contient des particules en suspension ou si elle n'est pas limpide et incolore, le stylo prérempli ne doit pas être utilisé. L'aiguille pour l'injection est fournie. La solution ne contient pas de conservateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/033/005
EU/1/97/033/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 mars 1997

Date du dernier renouvellement : 13 mars 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, Caroline du Nord 27709, États-Unis.

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Biotek Allé 1, DK-3400 Hillerød, Danemark.

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

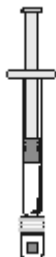
D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable
interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 mL contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta1a

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Boîte de quatre seringues préremplies contenant 0,5 mL de solution.

Boîte de douze seringues préremplies contenant 0,5 mL de solution.

Chaque seringue est emballée dans une barquette scellée en plastique contenant également une aiguille pour injection intramusculaire.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Avonex peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas 1 semaine.

NE PAS CONGELER.

À conserver dans l'emballage d'origine (barquette plastique scellée) à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/033/003 boîte de 4
EU/1/97/033/004 boîte de 12

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

avonex

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable
interféron bêta-1a

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Biogen Netherlands B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

À conserver au réfrigérateur.

Avonex peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas 1 semaine.

NE PAS CONGELER.

À conserver dans l'emballage d'origine (barquette plastique scellée) à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

AVONEX 30 microgrammes /0,5 mL solution injectable
interféron bêta-1a

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable en stylo prérempli.
interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 mL contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli.
4 stylos préremplis. Chaque boîte unitaire contient 1 stylo Avonex, une aiguille pour injection et un capuchon de stylo.

12 stylos préremplis. Chaque boîte unitaire contient 1 stylo Avonex, une aiguille pour injection et un capuchon de stylo.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

NE PAS CONGELER.

Le stylo Avonex peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

Sensible à la lumière. Conserver le stylo Avonex dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/033/005 boîte de 4
EU/1/97/033/006 boîte de 12

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

avonex pen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR EMBALLAGE INTÉRIEUR
--

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable en stylo prérempli.
interféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 mL contient 30 microgrammes (6 millions d'UI) d'interféron bêta-1a.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

Solution injectable en stylo prérempli.

Stylo Avonex, aiguille pour injection et capuchon de stylo.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Voie intramusculaire.

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

NE PAS CONGELER.

Le stylo Avonex peut être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

Sensible à la lumière. Conserver le stylo Avonex dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

avonex pen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable en stylo prérempli.
interféron bêta-1a

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable (interféron bêta-1a) Seringue préremplie

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Même si vous avez utilisé Avonex dans le passé, certaines informations peuvent avoir changé.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

(Notes d'information)

Cette notice est modifiée régulièrement.

Veuillez vérifier à chaque renouvellement de votre prescription si la notice a été mise à jour.

En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'AVONEX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AVONEX
3. Comment utiliser AVONEX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AVONEX
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Comment injecter AVONEX

1. Qu'est-ce qu'AVONEX et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'AVONEX

La substance active d'Avonex est une protéine appelée *interféron bêta-1a*. Les interférons sont des substances produites naturellement par le corps pour contribuer à se protéger des infections et des maladies. La protéine contenue dans Avonex est constituée des mêmes éléments que l'interféron bêta qui se trouve dans le corps humain.

Dans quels cas AVONEX est-il utilisé

Avonex est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP). Même s'il ne permettra pas de guérir la SEP, le traitement par Avonex peut contribuer à éviter que votre état ne s'aggrave.

Chaque personne présente un ensemble de symptômes de SEP qui lui est propre. Ces symptômes peuvent être :

- Sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, difficultés à la marche, raideur et spasmes musculaires, fatigue, engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes.
- Douleurs aiguës ou chroniques, problèmes urinaires et intestinaux, problèmes sexuels et problèmes visuels.
- Difficulté à penser et à se concentrer, dépression.

Les symptômes de la SEP ont également tendance à s'exacerber de temps en temps : cela s'appelle une poussée.

(Notes d'information)

L'efficacité d'Avonex est optimale si vous l'utilisez :

- **toujours au même moment**
- **une fois par semaine**
- **de manière régulière**

N'arrêtez pas votre traitement par Avonex sans en parler à votre médecin.

Avonex peut contribuer à réduire le nombre de poussées et ralentir les effets invalidants de la SEP. Votre médecin vous conseillera sur la durée pendant laquelle vous pourrez utiliser Avonex ou le moment de l'arrêter.

Quel est le mode d'action d'AVONEX

La sclérose en plaques est liée à une atteinte du système nerveux central (du cerveau ou de la moelle épinière). Dans la SEP, le système immunitaire réagit contre la myéline (« l'isolant ») qui entoure les fibres nerveuses. Lorsque la myéline est endommagée, il en résulte une interruption des messages entre le cerveau et les autres parties du corps. Ceci est à l'origine des symptômes de SEP. Avonex empêcherait le système immunitaire d'attaquer la myéline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AVONEX

N'utilisez jamais AVONEX

- **Si vous êtes allergique** à l'interféron bêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si vous êtes atteint(e) d'une dépression sévère** ou si vous songez au suicide.

Si l'un de ces cas s'applique à vous, parlez-en immédiatement à votre médecin.

(Notes d'information)

Avonex et réactions allergiques. Avonex ayant pour substance active une protéine, il existe un faible risque de réaction allergique.

Dépression. Vous ne devez pas utiliser Avonex si vous êtes atteint(e) de dépression sévère ou si vous songez au suicide.

Si vous êtes atteint(e) de dépression, il est possible que votre médecin vous prescrive tout de même Avonex. Il est néanmoins important de faire savoir à votre médecin que vous avez eu une dépression ou un problème similaire affectant l'humeur.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Avonex si vous souffrez ou avez souffert dans le passé:

- **De dépression** ou de problèmes affectant l'humeur
- **De pensées suicidaires**

Les modifications de votre humeur, les pensées suicidaires ou un sentiment inhabituel de tristesse, d'angoisse ou d'inutilité, devront être immédiatement signalés à votre médecin.

- **D'épilepsie** ou d'autres types de crises convulsives non contrôlées par les médicaments
- **De problèmes rénaux ou hépatiques graves**

- **D'un taux faible de globules blancs ou de plaquettes** qui peut entraîner un risque accru d'infection, d'hémorragie ou d'anémie
- **De problèmes cardiaques** qui peuvent entraîner des symptômes tels que douleurs thoraciques (*angine de poitrine*), en particulier après tout type d'effort, gonflement des chevilles, essoufflement (*insuffisance cardiaque congestive*) ou battement irrégulier du cœur (*arythmie*).
- D'une irritation au site d'injection, qui peut mener à des lésions cutanées ou tissulaires (nécrose au site d'injection). Quand vous êtes prêt(e) pour l'injection, respectez soigneusement les instructions mentionnées en rubrique 7 « Comment injecter AVONEX » à la fin de cette notice. Ceci pour réduire le risque de réactions au site d'injection.

Prévenez votre médecin si l'un de ces cas s'applique à vous ou si l'une de ces affections venait à s'aggraver sous traitement par Avonex.

Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Avonex. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin que vous prenez Avonex :

- **Si vous devez subir un examen sanguin.** Avonex peut interférer avec les résultats.

(Notes d'information)

Rappelez au personnel médical que vous êtes traité par Avonex. Par exemple, dans le cas où d'autres médicaments vous seraient prescrits ou si vous devez subir un examen sanguin, Avonex peut interagir avec d'autres médicaments ou modifier les résultats de l'examen sanguin.

Population pédiatrique

Avonex n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents car les données concernant son utilisation dans cette population sont limitées. Avonex ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 10 ans car il n'est pas encore établi s'il serait efficace pour eux et s'il serait bien toléré.

Autres médicaments et AVONEX

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, en particulier ceux utilisés pour traiter l'épilepsie ou la dépression, Avonex peut interagir avec d'autres médicaments. Ceci peut également concerner tout autre médicament, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Avonex peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule si vous avez la tête qui tourne. Avonex peut entraîner une sensation vertigineuse chez certaines personnes. Si cela vous arrive, ou si vous avez tout autre symptôme pouvant altérer vos capacités, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Informations importantes concernant certains composants d'AVONEX

Ce médicament est essentiellement « sans sodium ». Il contient moins de 23 mg (1 mmol) de sodium par dose unitaire hebdomadaire.

3. Comment utiliser AVONEX

La dose hebdomadaire recommandée est de :

Une injection d'Avonex, une fois par semaine.

Essayez si possible, de prendre Avonex à la même heure et le même jour chaque semaine.

Si vous avez décidé de commencer un traitement par Avonex, votre médecin pourra vous fournir un kit de titration Avostartclip. L'Avostartclip se fixe sur la seringue et vous permet d'augmenter progressivement la dose d'Avonex lorsque vous commencez votre traitement, afin de diminuer les symptômes pseudo-grippaux qui peuvent survenir chez certaines personnes en début de traitement par Avonex. Votre médecin ou votre infirmière vous aidera à utiliser le kit de titration Avostartclip.

(Notes d'information)

Instauration du traitement par Avonex

Si vous prenez Avonex pour la première fois, il est possible que votre médecin vous conseille d'augmenter progressivement la dose afin que vous puissiez vous habituer aux effets d'Avonex avant de prendre la dose totale. Vous recevrez un kit de titration Avostartclip. Ces Avostartclips se fixent sur la seringue, permettant ainsi d'injecter une dose réduite d'Avonex au début du traitement. Chaque Avostartclip est à usage unique. Il doit être jeté avec la seringue d'Avonex. Pour des détails supplémentaires concernant l'utilisation, veuillez en discuter avec votre médecin.

Auto-injection

Vous pouvez effectuer vous-même les injections d'Avonex sans l'aide de votre médecin, s'il vous a appris à le faire. Les modalités de réalisation de l'auto-injection se trouvent à la fin de cette notice (voir rubrique 7. *Comment injecter AVONEX*).

Si vous avez des difficultés à tenir la seringue, demandez à votre médecin qui vous conseillera.

(Notes d'information)

Des informations plus détaillées sur la méthode d'injection d'Avonex se trouvent à la fin de cette notice.

Autre aiguille :

La boîte d'Avonex contient déjà une aiguille pour injection. Toutefois, selon votre corpulence, votre médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille plus courte et plus fine. Demandez-lui si cela est plus approprié dans votre cas.

Si vous avez des difficultés à tenir la seringue, discutez avec votre médecin de la possibilité d'utiliser une ailette d'appui. Il s'agit d'un dispositif conçu pour faciliter vos injections d'Avonex.

Combien de temps dure le traitement par AVONEX

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre Avonex. Il est important de continuer à prendre régulièrement Avonex. Ne modifiez pas votre traitement sans l'avis

de votre médecin.

Si vous avez injecté plus d'AVONEX que vous n'auriez dû

Vous ne devriez recevoir qu'une seule injection d'Avonex, une fois par semaine. Si vous avez réalisé plus d'une injection d'Avonex sur une période de trois jours, **contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien afin qu'il vous conseille.**

Si vous avez oublié une injection

Si vous avez oublié votre dose hebdomadaire habituelle, injectez-la dès que possible. Respectez un intervalle d'au moins une semaine avant la dose suivante d'Avonex et continuez le traitement en utilisant ce nouveau jour hebdomadaire d'injection. Si vous préférez maintenir l'injection d'Avonex lors d'une journée en particulier dans la semaine, parlez-en à votre médecin qui vous conseillera la meilleure façon de revenir à cette journée préférentielle pour effectuer l'injection. Ne prenez pas de dose double pour compenser l'injection oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

(Notes d'information)

Bien que la liste des effets indésirables puisse sembler inquiétante, il est possible que vous n'en présentiez aucun.

Effets indésirables graves: contactez un médecin

Réactions allergiques graves

Si vous présentez l'une des réactions suivantes :

- Gonflement du visage, des lèvres ou de la langue
- Difficultés à respirer
- Une éruption

Contactez un médecin immédiatement. Ne prenez plus Avonex sans avoir parlé à un médecin.

Dépression

Si vous présentez l'un des symptômes de dépression suivants :

- Sentiment inhabituel de tristesse, d'angoisse ou d'inutilité

Contactez un médecin immédiatement.

Problèmes hépatiques

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*)
- Démangeaisons sur tout le corps
- Sensation de malaise, malaise (*nausée, vomissement*)
- Bleus

Contactez un médecin immédiatement, car ceux-ci pourraient être des signes d'un éventuel problème hépatique.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

(Notes d'information)

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques. Il s'agit des effets indésirables que les patients ont rapportés lors de ces essais. Les chiffres sont fondés sur le nombre de personnes ayant

déclaré ces effets. Cela vous donne une idée de la probabilité de présenter des effets indésirables similaires.

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Symptômes pseudo-grippaux (maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre : voir *Syndrome pseudo-grippal*, ci-dessous)
- Maux de tête.

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 10)

- Perte d'appétit
- Sensation d'être faible et fatigué
- Troubles du sommeil
- Dépression
- Bouffée de chaleur
- Nez qui coule
- Diarrhée (*selles liquides*)
- Sensation de malaise, malaise (*nausées ou vomissements*)
- Engourdissement ou fourmillement cutané
- Éruption ou contusion cutanées
- Transpiration augmentée, sueurs nocturnes
- Douleurs au niveau des muscles, des articulations, des bras, des jambes, ou du cou
- Crampes musculaires, raideur dans les articulations et les muscles
- Douleur, contusion et rougeur au site d'injection
- Modifications des résultats des examens sanguins. Les symptômes que vous pourriez remarquer sont la fatigue, infections répétées, contusion ou saignement inexplicé.

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 100)

- Perte de cheveux
- Modifications des règles
- Sensation de brûlure au site d'injection

Effets indésirables rares

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 1 000)

- Difficultés à respirer
- Problèmes rénaux, entre autres cicatrisation qui risquent de réduire votre fonction rénale
Si vous présentez certains de ces symptômes ou tous ces symptômes :
 - Urine mousseuse
 - Fatigue
 - Gonflement, notamment au niveau des chevilles et des paupières, et prise de poids corporel.

Contactez un médecin immédiatement, car ceux-ci pourraient être des signes d'un éventuel problème rénal.

- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.

Si l'un de ces effets vous gêne, parlez-en à votre médecin.

Autres effets indésirables

(Notes d'information)

Ces effets ont été observés chez des personnes prenant Avonex mais on ignore leur probabilité.

Si vous avez la tête qui tourne, ne conduisez pas.

- Hypo- ou hyperactivité de la thyroïde
- Nervosité ou anxiété, instabilité émotionnelle, pensées irrationnelles ou hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles), confusion ou suicide
- Engourdissement, sensation vertigineuse, crises d'épilepsie et migraines
- Perception désagréable des battements cardiaques (*palpitations*), rythme cardiaque rapide ou irrégulier ou problèmes cardiaques qui comporteraient les symptômes suivants : capacité réduite à faire de l'exercice, incapacité à rester allongé à plat sur le lit, essoufflement ou œdème des chevilles
- Problèmes hépatiques tels que décrits ci-dessus
- Urticaire ou éruption à type de piqûres d'ortie ou cloques, démangeaisons, aggravation de psoriasis
- Gonflement, saignement ou destruction du tissu (nécrose) au site d'injection, ou douleur thoracique après une injection,
- Gain ou perte de poids
- Modification des résultats des examens biologiques, y compris des modifications des résultats des tests fonctionnels hépatiques
- Hypertension artérielle pulmonaire : une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par des produits à base d'interféron bêta.

Si l'un de ces effets vous gêne, parlez-en à votre médecin.

Effets de l'injection

- **Sensation de malaise** : votre première injection d'Avonex peut vous être administrée par votre médecin et provoquer chez vous un malaise. Il est possible que vous perdiez connaissance. Il est improbable que cet effet se produise de nouveau.
- **Juste après une injection, vous pouvez avoir la sensation que vos muscles sont tendus ou très faibles** – comme si vous aviez une poussée. Il s'agit d'un effet rare qui ne se produit que lors de l'injection, puis disparaît rapidement. Cet effet peut se produire à tout moment après avoir commencé votre traitement par Avonex.
- **Si vous remarquez une irritation ou des problèmes cutanés** après une injection, parlez-en à votre médecin.

Symptômes pseudo-grippaux

(Notes d'information)

Il existe trois moyens simples pour réduire les symptômes pseudo-grippaux :

- 1. Effectuez l'injection d'Avonex juste avant de vous coucher.** Cela peut vous permettre de dormir en dépit des symptômes.
- 2. Prenez du paracétamol ou de l'ibuprofène une demi-heure** avant votre injection d'Avonex et continuez pendant une journée au plus. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien la dose qui vous convient
- 3. Si vous avez de la fièvre, buvez beaucoup d'eau** pour rester hydraté(e).

Certaines personnes ont le sentiment d'avoir la grippe après l'injection d'Avonex.

Les signes en sont :

- Céphalée
- Douleurs musculaires.
- Frissons ou fièvre.

Ces symptômes ne sont pas réellement dus à une grippe

Vous ne pouvez les transmettre à quiconque. Ils sont fréquents lorsque vous utilisez Avonex pour la première fois. Votre médecin pourra vous fournir un kit de titration Avostartclip qui vous permettra d'augmenter progressivement la dose en début de traitement afin de diminuer les symptômes pseudo-grippaux. Les symptômes pseudo-grippaux disparaissent progressivement à mesure que vous poursuivez les injections.

Enfants (âgés de 10 ans et plus) et adolescents

Dans les études cliniques, certains effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes, par exemple, douleurs musculaires, douleurs dans les extrémités, fatigue et douleurs articulaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, le nom et le numéro de lot du produit qui vous a été donné doivent être enregistrés par votre médecin ou pharmacien dans votre dossier médical. Vous pouvez également noter et conserver ces informations au cas où elles vous seraient demandées ultérieurement.

5 Comment conserver AVONEX

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la barquette.

À conserver dans l'emballage d'origine (barquette plastique scellée) à l'abri de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Avonex peut aussi être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

N'utilisez pas Avonex si vous remarquez que :

- La seringue préremplie est cassée.
- La barquette en plastique scellée est ouverte ou endommagée.
- La solution est colorée ou présente des particules en suspension.
- Le bouchon de sécurité est cassé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AVONEX

La substance active est : interféron bêta-1a 30 microgrammes/0,5 mL

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Comment se présente AVONEX et contenu de l'emballage extérieur

Avonex solution injectable se présente sous la forme d'une solution injectable prête à l'emploi.

Dans une boîte d'Avonex il y a quatre ou douze seringues (préremplies) prêtes à l'emploi, chacune contenant 0,5 mL de solution injectable limpide et incolore. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Chaque seringue est emballée dans une barquette en plastique scellée contenant également une aiguille pour injection.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est :

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Avonex est fabriqué par :

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Vous pouvez obtenir une version papier de cette notice en caractères d'imprimerie plus gros en téléphonant au représentant local.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

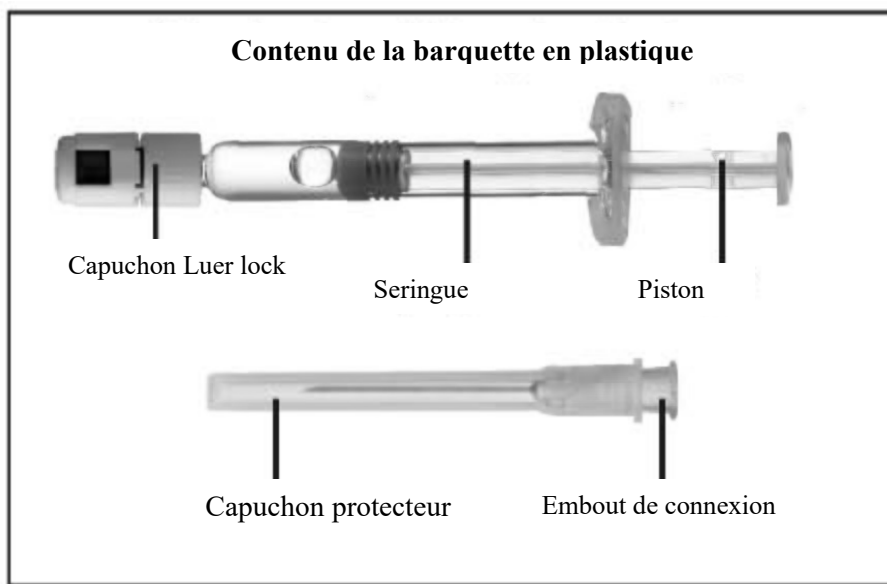
7. Comment injecter AVONEX

Vous devez avoir reçu une formation sur la technique d'injection d'Avonex.

Ces instructions ne constituent qu'un rappel. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sites d'injection

- **Avonex doit être injecté dans un muscle**, par exemple les muscles supérieurs de la cuisse. L'injection d'Avonex dans la fesse n'est pas recommandée.
- **Utilisez un site d'injection différent chaque semaine** afin de réduire les risques d'irritation au niveau de la peau et des muscles.
- **N'injectez pas dans une zone lésée, endolorie ou infectée ou dans une plaie ouverte.**



A. Préparation

1. Retirer une barquette en plastique scellée du réfrigérateur.

- Vérifier la date de péremption qui se trouve sur le couvercle de la barquette. Ne pas utiliser si la date est dépassée.

Retirer complètement le couvercle. Vérifier que la barquette thermoformée contienne une seringue préremplie et une aiguille (voir illustration « Contenu de la barquette en plastique »).

2. Laisser la seringue se réchauffer

- Laisser la seringue à température ambiante pendant une demi-heure. Ceci permettra un meilleur confort lors de l'injection.

Attention : ne pas utiliser de source externe de chaleur telle que l'eau chaude pour réchauffer la seringue.

3. Se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon puis les essuyer.

4. Préparer des lingettes alcoolisées et des pansements adhésifs (non fournis), si vous en avez besoin.

Choisir une surface propre et rigide pour disposer les éléments nécessaires à l'injection.
Disposer la barquette sur la surface de travail.

B Préparation de l'injection

1



Vérifier le liquide dans la seringue

Il doit être limpide et transparent. Si la solution est colorée, trouble ou en cas de particules en suspension, ne pas utiliser la seringue préremplie.

2



Retirer le capuchon Luer Lock

La seringue est munie d'un capuchon de sécurité blanc.

Vérifier que ce capuchon est intact et n'a pas été cassé.

S'il semble avoir été cassé, ne pas utiliser cette seringue.

Tenir la seringue verticalement, le capuchon protecteur dirigé vers le haut.

Rompre la sécurité en la tordant à angle droit.

Ne pas toucher l'embout de connexion.

Ne pas pousser le piston.

3



Emboîter l'aiguille

Ouvrir l'emballage de l'aiguille pour présenter l'embout de connexion. Ne pas enlever le capuchon protecteur de l'aiguille.

Pousser et visser l'aiguille sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage.

Attention : assurez-vous que l'aiguille d'injection est fixée à la seringue, sinon cela pourrait entraîner des fuites de solution.

Si l'on vous a prescrit une augmentation progressive de la dose d'Avonex, vous aurez peut-être à utiliser un kit de titration Avostartclip fourni par votre médecin.

Pour tout détail supplémentaire, veuillez en discuter avec votre médecin.

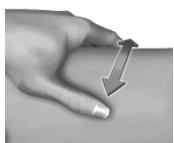
Retirer à présent le capuchon protecteur de l'aiguille sans le tourner.

Attention : si vous tournez le capuchon protecteur de l'aiguille pour le retirer, vous pourriez accidentellement retirer l'aiguille avec.



C. Effectuer l'injection

1



Nettoyer et tendre le site d'injection

Si nécessaire, utiliser une lingette alcoolisée pour nettoyer la peau au niveau du site d'injection que vous avez choisi. Laisser sécher la peau.

Avec une main, tendre la peau autour du point d'injection.

Détendre le muscle.

2



Effectuer l'injection

Enfoncer l'aiguille pour injection d'un geste sec et rapide comme pour lancer une fléchette, à angle droit par rapport à la peau jusqu'au muscle.

L'aiguille doit pénétrer complètement jusqu'au muscle.

Appuyer lentement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Si vous utilisez une seringue munie d'un Avostartclip, vous recevrez une dose plus faible d'Avonex.

La seringue ne se videra pas complètement.

3



Retirer l'aiguille

Retirer l'aiguille et la seringue d'un coup sec en maintenant la peau bien tendue ou en la pinçant autour du point d'injection.

Si vous utilisez des lingettes alcoolisées, utilisez-en une pour comprimer le site d'injection.

Si nécessaire, appliquer un pansement adhésif au point d'injection.



Traitement approprié des déchets

Après chaque injection, jeter l'aiguille et la seringue dans un réceptacle approprié (collecteur d'aiguilles) et non pas dans une poubelle ordinaire.

Si vous avez utilisé l'Avostartclip, la seringue (et l'Avostartclip) doivent être jetés après leur usage. La portion inutilisée d'Avonex **ne doit pas** être utilisée. Les papiers et lingettes usagés peuvent être jetés dans une poubelle ordinaire.

Notice : Information de l'utilisateur

AVONEX 30 microgrammes/0,5 mL solution injectable, en stylo prérempli. (interféron bêta-1a) **Stylo prérempli**

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Même si vous avez utilisé Avonex dans le passé, certaines informations peuvent avoir changé.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

(Notes d'information)

Cette notice est modifiée régulièrement.

Veillez vérifier à chaque renouvellement de votre prescription si la notice a été mise à jour.

(Notes d'information)

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'AVONEX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AVONEX
3. Comment utiliser AVONEX PEN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AVONEX PEN
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Comment s'injecter avec AVONEX PEN

1. Qu'est-ce qu'AVONEX et dans quels cas est-il utilisé

(Notes d'information)

L'efficacité d'Avonex est optimale si vous l'utilisez :

- **au même moment de la journée**
- **une fois par semaine**
- **de manière régulière**

N'interrompez pas votre traitement par Avonex sans en avoir parlé à votre médecin.

Qu'est-ce qu'Avonex

Avonex Pen sert à injecter Avonex. La substance active d'Avonex est une protéine appelée *interféron bêta-1a*. Les interférons sont des substances produites naturellement par le corps pour contribuer à se protéger des infections et des maladies. La protéine contenue dans Avonex est constituée des mêmes éléments que l'interféron bêta qui se trouve dans le corps humain.

Dans quels cas AVONEX est-il utilisé

Avonex est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP). Même s'il ne permettra pas de guérir la SEP, le traitement par Avonex peut contribuer à éviter que votre état ne s'aggrave.

Chaque personne présente un ensemble de symptômes de SEP qui lui est propre. Ces symptômes peuvent être :

- Sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, difficultés à la marche, raideur et spasmes musculaires, fatigue, engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes.
- Douleurs aiguës ou chroniques, problèmes urinaires et intestinaux, problèmes sexuels et problèmes visuels.
- Difficulté à penser et à se concentrer, dépression.

Les symptômes de la SEP ont également tendance à s'exacerber de temps en temps : cela s'appelle une poussée.

Avonex peut contribuer à réduire le nombre de poussées et ralentir les effets invalidants de la SEP. Votre médecin vous conseillera sur la durée pendant laquelle vous pourrez utiliser Avonex ou le moment de l'arrêter.

Quel est le mode d'action d'AVONEX

La sclérose en plaques est liée à une atteinte du système nerveux central (du cerveau ou de la moelle épinière). Dans la SEP, le système immunitaire réagit contre la myéline (« l'isolant ») qui entoure les fibres nerveuses. Lorsque la myéline est endommagée, il en résulte une interruption des messages entre le cerveau et les autres parties du corps. Ceci est à l'origine des symptômes de SEP. Avonex empêcherait le système immunitaire d'attaquer la myéline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AVONEX

(Notes d'information)

AVONEX et réactions allergiques

Avonex ayant pour substance active une protéine, il existe un faible risque de réaction allergique.

Un peu plus sur la dépression

Vous ne devez pas utiliser Avonex si vous êtes atteint(e) de dépression sévère ou si vous songez au suicide. Si vous êtes atteint(e) de dépression, il est possible que votre médecin vous prescrive tout de même Avonex. Il est néanmoins important de l'informer que vous avez eu une dépression ou un problème similaire affectant l'humeur.

N'utilisez jamais AVONEX

- **Si vous êtes allergique** à l'interféron bêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si vous êtes atteint(e) d'une dépression sévère** ou si vous songez au suicide.

Si l'un de ces cas s'applique à vous, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Avonex si vous souffrez ou avez souffert dans le passé :

- **De dépression** ou de problèmes affectant l'humeur.
- **De pensées suicidaires.**

Les modifications de votre humeur, les pensées suicidaires ou un sentiment inhabituel de tristesse, d'anxiété ou d'inutilité, devront être immédiatement signalés à votre médecin.

- **D'épilepsie** ou d'autres types de crises convulsives non contrôlées par les médicaments
- **De problèmes rénaux ou hépatiques graves**
- **D'un taux faible de globules blancs ou de plaquettes** qui peut entraîner un risque accru d'infection, d'hémorragie ou d'anémie
- **De problèmes cardiaques** qui peuvent entraîner des symptômes tels que douleurs thoraciques (*angine de poitrine*), en particulier après tout type d'effort, gonflement des chevilles, essoufflement (*insuffisance cardiaque congestive*) ou battement irrégulier du cœur (*arythmie*).
- D'une irritation au site d'injection, qui peut mener à des lésions cutanées ou tissulaires (nécrose au site d'injection). Quand vous êtes prêt(e) pour l'injection, respectez soigneusement les instructions mentionnées en rubrique 7 « Comment s'injecter avec AVONEX PEN » à la fin de cette notice. Ceci pour réduire le risque de réactions au site d'injection.

Prévenez votre médecin si l'un de ces cas s'applique à vous ou si l'une de ces affections venait à s'aggraver sous traitement par Avonex.

Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Avonex.

Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Prévenez votre médecin que vous prenez Avonex :

- **Si vous devez subir un examen sanguin.** Avonex peut interférer avec les résultats.

(Notes d'information)

Parfois, vous devrez rappeler au personnel médical que vous êtes traité par Avonex. Par exemple, dans le cas où d'autres médicaments vous seraient prescrits ou si vous devez subir un examen sanguin, Avonex peut interagir avec d'autres médicaments ou modifier les résultats de l'examen sanguin.

Population pédiatrique

Avonex n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents car les données concernant son utilisation dans cette population sont limitées. Avonex ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 10 ans car il n'est pas encore établi s'il serait efficace pour eux et s'il serait bien toléré.

Autres médicaments et AVONEX

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, en particulier ceux utilisés pour traiter l'épilepsie ou la dépression. Avonex peut interagir avec d'autres médicaments. Ceci peut également concerner tout autre médicament, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Avonex peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule si vous avez la tête qui tourne. Avonex peut entraîner une sensation vertigineuse chez certaines personnes. Si cela vous arrive, ou si vous avez tout autre symptôme pouvant altérer vos capacités, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Informations importantes concernant certains composants d'Avonex :

Ce médicament est essentiellement « sans sodium ». Il contient moins de 23 mg (1 mmol) de sodium par dose unitaire hebdomadaire.

3. Comment utiliser AVONEX PEN

(Notes d'information)

Des informations plus détaillées sur la méthode d'injection avec Avonex Pen se trouvent au dos de cette notice.

La dose hebdomadaire recommandée est de :

Une injection avec Avonex Pen, une fois par semaine.

Essayez si possible, de prendre Avonex à la même heure et le même jour chaque semaine.

Auto-injection

Vous pouvez effectuer vous-même les injections d'Avonex avec Avonex Pen sans l'aide de votre médecin, s'il vous a appris à le faire. Les modalités de réalisation de l'auto-injection se trouvent à la fin de cette notice (voir rubrique 7, « Comment s'injecter avec Avonex Pen »).

Si vous avez du mal à manipuler Avonex Pen, parlez-en à votre médecin qui pourra vous conseiller.

Combien de temps dure le traitement par AVONEX

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre Avonex. Il est important de continuer à prendre régulièrement Avonex. Ne modifiez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez injecté plus d'AVONEX que vous n'auriez dû

Vous ne devriez réaliser qu'une seule injection avec Avonex Pen une fois par semaine. Si vous avez fait plus d'une injection avec Avonex Pen sur une période de trois jours, **contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien pour qu'il vous conseille.**

Si vous avez oublié une injection

Si vous avez oublié votre dose hebdomadaire habituelle, injectez-la dès que possible. Respectez un intervalle d'au moins une semaine avant la dose suivante et continuez le traitement en utilisant ce nouveau jour hebdomadaire d'injection. Si vous préférez maintenir l'injection d'Avonex lors d'une journée en particulier dans la semaine, parlez-en à votre médecin qui vous conseillera la meilleure façon de revenir à cette journée préférentielle pour effectuer l'injection. Ne prenez pas de dose double pour compenser l'injection oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

(Notes d'information)

Bien que la liste des effets indésirables puisse sembler inquiétante, il est possible que vous n'en présentiez aucun.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves : contactez un médecin

Réactions allergiques graves

Si vous présentez l'une des réactions suivantes :

- Gonflement du visage, des lèvres ou de la langue
- Difficultés à respirer
- Une éruption

Contactez un médecin immédiatement. Ne prenez plus Avonex sans avoir parlé à un médecin.

Dépression

Si vous présentez l'un des symptômes de dépression suivants :

- Sentiment inhabituel de tristesse, d'angoisse ou d'inutilité

Contactez un médecin immédiatement.

Problèmes hépatiques

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*)
- Démangeaisons sur tout le corps
- Sensation de malaise, malaise (*nausée, vomissement*)
- Bleus

Contactez un médecin immédiatement, car ceux-ci pourraient être des signes d'un éventuel problème hépatique.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

(Notes d'information)

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

Il s'agit des effets indésirables que les patients ont rapportés lors de ces essais. Les chiffres sont fondés sur le nombre de personnes ayant déclaré ces effets. Cela vous donne une idée de la probabilité de présenter des effets indésirables similaires.

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Symptômes pseudo-grippaux (maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre : voir *Syndrome pseudo-grippal*, ci-dessous)
- Maux de tête.

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 10)

- Perte d'appétit
- Sensation d'être faible et fatigué
- Troubles du sommeil
- Dépression
- Bouffée de chaleur

- Nez qui coule
- Diarrhée (*selles liquides*)
- Sensation de malaise, malaise (*nausées ou vomissements*)
- Engourdissement ou fourmillement cutané
- Éruption ou contusion cutanées
- Transpiration augmentée, sueurs nocturnes
- Douleurs au niveau des muscles, des articulations, des bras, des jambes, ou du cou
- Crampes musculaires, raideur dans les articulations et les muscles
- Douleur, contusion et rougeur au site d'injection
- Modifications des résultats des examens sanguins. Les symptômes que vous pourriez remarquer sont la fatigue, infections répétées, contusion ou saignement inexplicable.

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 100)

- Perte de cheveux
- Modifications des règles
- Sensation de brûlure au site d'injection.

Effets indésirables rares

(peuvent affecter au plus 1 personne sur 1 000)

- Difficultés à respirer
 - Problèmes rénaux, entre autres cicatrisation qui risquent de réduire votre fonction rénale
- Si vous présentez certains de ces symptômes ou tous ces symptômes :
- Urine mousseuse
 - Fatigue
 - Gonflement, notamment au niveau des chevilles et des paupières, et prise de poids corporel.

Contactez un médecin immédiatement, car ceux-ci pourraient être des signes d'un éventuel problème rénal.

- Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.

Si l'un de ces effets vous gêne, parlez-en à votre médecin.

Autres effets indésirables

(Notes d'information)

Ces effets ont été observés chez des personnes prenant Avonex mais on ignore leur probabilité.

Si vous avez la tête qui tourne, ne conduisez pas.

- Hypo- ou hyperactivité de la thyroïde
- Nervosité ou anxiété, instabilité émotionnelle, pensées irrationnelles ou hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles), confusion ou suicide
- Engourdissement, sensation vertigineuse, crises d'épilepsie et migraines
- Perception désagréable des battements cardiaques (*palpitations*), rythme cardiaque rapide ou irrégulier ou problèmes cardiaques qui comporteraient les symptômes suivants : capacité réduite à faire de l'exercice, incapacité à rester allongé à plat sur le lit, essoufflement ou œdème des chevilles
- Problèmes hépatiques tels que décrits ci-dessus
- Urticaire ou éruption à type de piqûres d'ortie ou cloques, démangeaisons, aggravation de psoriasis
- Gonflement, saignement ou destruction du tissu (nécrose) au site d'injection, ou douleur thoracique après une injection,

- Gain ou perte de poids
- Modification des résultats des examens biologiques, y compris des modifications des résultats des tests fonctionnels hépatiques
- Hypertension artérielle pulmonaire : une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par des produits à base d'interféron bêta.

Si l'un de ces effets vous gêne, parlez-en à votre médecin.

Effets de l'injection

- **Sensation de malaise** : votre première injection d'Avonex peut vous être administrée par votre médecin et provoquer chez vous un malaise. Il est possible que vous perdiez connaissance. Il est improbable que cet effet se produise de nouveau.
- **Juste après une injection, vous pouvez avoir la sensation que vos muscles sont tendus ou très faibles** – comme si vous aviez une poussée. Il s'agit d'un effet rare qui ne se produit que lors de l'injection, puis disparaît rapidement. Cet effet peut se produire à tout moment après avoir commencé votre traitement par Avonex.
- **Si vous remarquez une irritation ou des problèmes cutanés** après une injection, parlez-en à votre médecin.

Symptômes pseudo-grippaux

(Notes d'information)

Il existe trois moyens simples pour réduire les symptômes pseudo-grippaux :

1. **Effectuez l'injection avec Avonex Pen juste avant de vous coucher.** Cela peut vous permettre de dormir en dépit des symptômes..
2. **Prenez du paracétamol ou de l'ibuprofène une demi-heure avant votre injection avec Avonex Pen, et continuez** pendant une journée au plus. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien la dose qui vous convient.
3. **Si vous avez de la fièvre, buvez beaucoup d'eau** pour rester hydraté(e).

Certaines personnes ont le sentiment d'avoir la grippe après l'injection avec Avonex Pen. Les signes en sont :

- Céphalée
- Douleurs musculaires
- Frissons ou fièvre.

Ces symptômes ne sont pas réellement dus à une grippe

Vous ne pouvez les transmettre à quiconque. Ils sont fréquents lorsque vous utilisez Avonex pour la première fois. Les symptômes pseudo-grippaux disparaissent progressivement à mesure que vous poursuivez les injections.

Enfants (âgés de 10 ans et plus) et adolescents

Dans les études cliniques, certains effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes, par exemple, douleurs musculaires, douleurs dans les extrémités, fatigue et douleurs articulaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration :**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, le nom et le numéro de lot du produit qui vous a été donné doivent être enregistrés par votre médecin ou pharmacien dans votre dossier médical. Vous pouvez également noter et conserver ces informations au cas où elles vous seraient demandées ultérieurement.

5 Comment conserver AVONEX PEN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Avonex Pen contient une seringue préremplie d'Avonex. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Avonex Pen peut également être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

N'utilisez pas Avonex Pen si vous remarquez que :

- Le stylo est cassé.
- La solution est colorée ou si elle contient des particules en suspension.
- L'embout de sécurité de la seringue a été cassé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AVONEX PEN

La substance active est : interféron bêta-1a 30 microgrammes/0,5 mL

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Comment se présente AVONEX et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte individuelle contient un Avonex Pen, une aiguille et un capuchon de stylo. Avonex Pen contient une seringue préremplie d'Avonex. Avonex Pen ne doit être utilisé qu'après une formation appropriée. Avonex Pen est disponible en boîtes de quatre ou de douze, soit pour un ou trois mois de traitement.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est :

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Avonex est fabriqué par :

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS,
Biotek Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Vous pouvez obtenir une version papier de cette notice en caractères d'imprimerie plus gros en téléphonant au représentant local.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9883

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

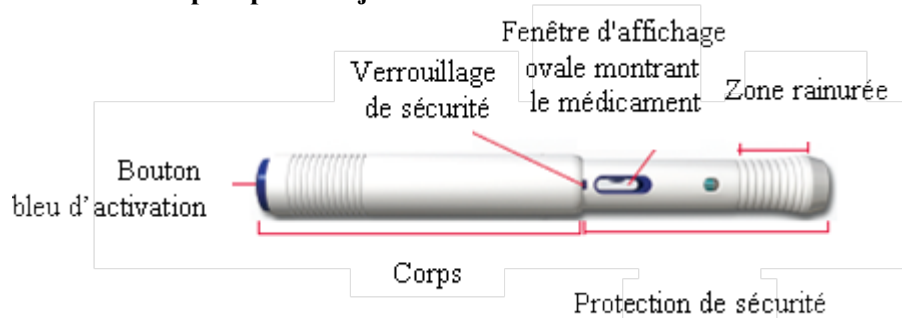
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

7. Comment s'injecter avec AVONEX PEN**AVONEX PEN (usage unique)****Contenu de la boîte – Aiguille pour Avonex Pen, Avonex Pen et capuchon du stylo**

Avonex Pen – prêt pour l'injection



Avonex Pen - après l'injection (à jeter)



Vous devez avoir reçu une formation sur la technique d'injection avec Avonex Pen.

Ces instructions ne constituent qu'un rappel. En cas de doute ou si vous avez un problème, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sites d'injection

Utilisez un site d'injection différent chaque semaine.

Le site d'injection recommandé est le muscle externe du haut de la cuisse.

Alternez entre la cuisse gauche et la cuisse droite.

Notez chaque semaine le site d'injection où vous vous êtes injecté.



- **Avonex doit être injecté dans un muscle**, par exemple les **muscles externes du haut de la cuisse**, comme le montre le schéma ci-dessus. L'injection d'Avonex dans la fesse n'est pas recommandée.
- **Utilisez un site d'injection différent chaque semaine**, afin de réduire le risque d'irritation au niveau de la peau et des muscles.
- **N'injectez pas** dans une zone lésée, endolorie ou infectée, ou dans une plaie ouverte.

A. Préparation

1. Sortez un Avonex Pen du réfrigérateur.

Vérifiez que la boîte contient un Avonex Pen, une aiguille et un capuchon de stylo.

Ne secouez pas Avonex Pen.

Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette d'Avonex Pen.

N'utilisez pas Avonex Pen si la date de péremption est dépassée.

2. Attendez qu'Avonex Pen se soit réchauffé.

Laissez-le à température ambiante pendant une demi-heure.

Ceci permettra un meilleur confort lors de l'injection.

Conseil : n'utilisez pas de source externe de chaleur comme, par exemple, de l'eau chaude, pour réchauffer Avonex Pen.

3. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les.

4. Préparez des lingettes alcoolisées et des pansements adhésifs (non fournis) si vous en avez besoin.

5. Choisissez une surface propre et rigide pour disposer tous les éléments nécessaires à l'injection.

B. Préparation d'Avonex Pen



1 Retirez l'embout de sécurité

Vérifiez bien que l'embout est intact et qu'il n'a pas été ouvert. S'il semble avoir été ouvert, n'utilisez pas Avonex Pen.

- Tenez Avonex Pen verticalement, l'embout dirigé vers le haut.
- **Rompez l'embout en le tordant à angle droit d'un coup sec jusqu'à ce qu'il se détache.**
- **Ne touchez pas l'embout de connexion ainsi apparent.**

Conseil : posez le stylo sur la table avant de passer à l'étape 2.



2 Emboitez l'aiguille.

- Avonex Pen est conçu pour fonctionner uniquement avec l'aiguille fournie.
- **Retirez l'opercule d'aluminium** situé à la base du capuchon protecteur de l'aiguille.
- Placez l'aiguille sur l'embout de connexion du stylo en poussant. Gardez le stylo en position verticale.
- **N'enlevez pas le capuchon protecteur de l'aiguille.**
- Tournez doucement l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage. Si l'aiguille n'est pas bien fixée, il risque d'y avoir des fuites. En cas de fuite, vous risquez de ne pas recevoir la dose complète.

Conseil : le capuchon protecteur de l'aiguille se détachera automatiquement durant l'étape 3 - voir ci-après.



3 Tirez la protection de sécurité.

- Tenez fermement le corps du stylo avec une main. Veillez à ne pas pointer le stylo vers vous ou une personne de votre entourage.
- Avec l'autre main, **tirez la protection de sécurité (zone rainurée) d'un geste rapide** jusqu'à ce qu'elle recouvre toute l'aiguille.
- **Le capuchon en plastique de l'aiguille s'enlèvera de lui-même.**

Conseil : **n'appuyez pas** en même temps sur le bouton bleu de déclenchement.



4 Vérifiez que la protection de sécurité recouvre bien l'aiguille.

- La protection de sécurité est bien positionnée quand un petit rectangle apparaît à côté de la fenêtre d'affichage ovale.

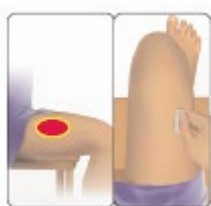


5 Vérifiez le liquide

- Regardez dans la fenêtre d'affichage ovale : la solution doit être limpide et incolore.

Si la solution est trouble, colorée ou si elle contient des particules en suspension, **n'utilisez pas le stylo**. Il est normal qu'il y ait une ou plusieurs bulle(s) d'air.

C. Utilisation d'Avonex Pen



1 Nettoyez le site d'injection.

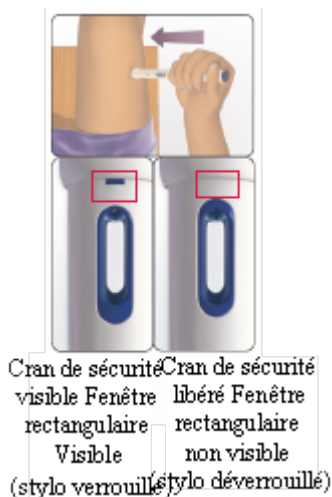
Si nécessaire, utilisez une lingette alcoolisée pour nettoyer la peau au niveau du site d'injection que vous avez choisi. Laissez sécher la peau.

Conseil : le site recommandé est la face externe du haut de la cuisse.

2 Placez Avonex Pen sur la peau.

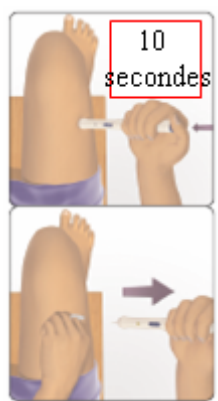
- Avec une main, tenez le corps du stylo perpendiculairement au site d'injection. Vérifiez que vous pouvez bien voir toutes les fenêtres du stylo.
- Appuyez fermement le corps du stylo contre la peau **afin de déverrouiller le stylo**.
- Vérifiez que le verrouillage de sécurité est libéré. La petite fenêtre rectangulaire disparaîtra. Avonex Pen est maintenant prêt pour l'injection.

Conseil : continuez à tenir fermement le stylo contre la peau.



3 Effectuez l'injection

- Avec le pouce, appuyez sur le bouton bleu de déclenchement pour commencer l'injection. Vous entendrez alors un clic vous indiquant que le processus d'injection a commencé. **Ne retirez pas le stylo de votre cuisse.**
- Continuez à tenir le stylo contre la cuisse et **comptez lentement jusqu'à 10**.
- Après ces 10 secondes, retirez l'aiguille de la cuisse d'un seul geste.
- Comprimez le site d'injection pendant quelques secondes. Nettoyez le site d'injection si nécessaire.



4 Vérifiez que l'injection a bien été effectuée.

- **Regardez la fenêtre d'affichage ronde** : si toute la dose a été injectée, la fenêtre sera de couleur **jaune**.
- Ne réutilisez pas Avonex Pen. Il est à **usage unique**.





5 Élimination

- Placez le capuchon du stylo sur une surface plane et rigide.

Conseil : **ne tenez pas le capuchon du stylo**. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.

- Introduisez l'aiguille directement dans le capuchon du stylo.
- **Appuyez fermement** jusqu'à ce que vous entendiez un clic pour verrouiller le stylo. Il vous faudra peut être utiliser les deux mains. Dès que le stylo est verrouillé, vous ne risquez plus de vous piquer.
- Éliminez les déchets de la manière appropriée. Votre médecin, infirmière ou pharmacien peut vous conseiller sur la manière dont vous pouvez éliminer votre stylo utilisé, par exemple en le mettant dans un réceptacle pour objets pointus et tranchants. Conformez-vous toujours à la réglementation locale.