

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT : AVONEX[®] 30 microgrammes/0,5 ml (Interféron bêta-1a) solution injectable. **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 de solution. 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. Pour la liste complète des excipients: voir « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable. Solution limpide et incolore. **DONNÉES CLINIQUES** : • **Indications thérapeutiques** : AVONEX est indiqué 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 évènement 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

Le traitement par AVONEX doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP. • **Posologie et mode d'administration** : Le traitement devra être initié par un praticien expérimenté dans le traitement de cette maladie. *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 « Précautions particulières d'élimination et manipulation »). A l'instauration du traitement, les patients peuvent commencer avec une dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) ou bien avec approximativement la moitié de la dose une fois par semaine afin de les aider à s'adapter au traitement ; ensuite, la dose sera augmentée jusqu'à obtention de la dose totale de 30 microgrammes (0,5 ml de solution). Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période d'augmentation initiale. Il existe un dispositif manuel permettant d'administrer environ la moitié de la dose pour les patients débutant le traitement par AVONEX. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine. *Population pédiatrique*: L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les adolescents de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique « Effets Indésirables » et « Propriétés Pharmacodynamiques », mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les enfants de moins de 12 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. Il convient de changer le site d'injection intramusculaire chaque semaine (voir « Données de sécurité préclinique »). Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille de 25 mm de taille 25G pour les patients chez qui cette aiguille est plus appropriée pour l'injection intramusculaire. 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. A 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. • **Coût du traitement journalier** : 33,60 Euros. • **Contre-indications** : - Initiation du traitement pendant la

grossesse (voir « Grossesse et Allaitement ») - Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux interférons bêta naturels ou recombinants ou à l'un des excipients - Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets Indésirables »).

• **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : AVONEX doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles dépressifs ou des antécédents de dépression, avec ou sans idées suicidaires (voir « Contre-Indications »). 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 « Contre-Indications » et « Effets Indésirables »). 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets Indésirables »). 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. 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 « Effets Indésirables »). 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 que 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.

• **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

<i>fréquence indéterminée</i>	perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques
Affections cardiaques <i>fréquence indéterminée</i>	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), palpitations, arythmie, tachycardie
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>fréquence indéterminée</i>	pancytopénie, thrombopénie
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>	rhinorrhée dyspnée
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>	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie (2), arthralgie, douleurs

<i>fréquence indéterminée</i>	dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

(1) Des 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.

(2) La fréquence est plus importante au début du traitement

(3) Une 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.

Population pédiatrique: Des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les adolescents de 12 à 16 ans recevant 30 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes. • **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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : • **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. 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 4 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. 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 1 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 2 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.

• **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. La biodisponibilité par voie intramusculaire est trois fois supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

• **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 toxicité par administration de doses multiples 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 CD 40. Aucune réponse immunitaire dirigée contre l'interféron bêta-1a 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. A 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. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

- **Liste des excipients :** Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.
- **Incompatibilités :** Sans objet.
- **Durée de conservation :** 2 ans.
- **Précautions particulières de conservation :** A conserver au réfrigérateur (2°C - 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. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine (barquette plastique scellée) à l'abri de la lumière (voir « Nature et contenu de l'emballage extérieur »).
- **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Une seringue de 1ml (verre de type I) munie d'un opercule avec sécurité et d'un piston (bromobutyle) contenant 0,5 ml de solution. Présentation : boîte de quatre seringues préremplies de 0,5 ml, chacune emballée dans une barquette scellée (plastique) qui contient également une aiguille pour injection intramusculaire.
- **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. Eliminer toute fraction inutilisée. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- **LISTE I:** • **Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.** **TITULAIRE DE L'AMM :** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Royaume-Uni. Information médicale et Pharmacovigilance : N° Vert 0 800 84 16 64. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/97/033/003. • **CODE CIP :** 3400934323263 : solution injectable ; boîte de 4 seringues préremplies + 4 aiguilles. • **Prix :** 940,87 Euros. Remb. Séc. Soc. à 65%. Agréé aux Collectivités. Médicament d'exception et prescription en conformité avec la FIT. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** **Date de première autorisation :** 13/03/1997. **Date de dernier renouvellement de l'autorisation :** 13/03/2007. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 03/2010 MLC04/10