

**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 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 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.

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 ¼ de dose ou de ½ 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 adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été 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 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.

#### 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 25G 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  $\beta$  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 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.

#### **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 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-patients 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.

<p><b>Investigations</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>peu fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</p> <p>thrombopénie</p> <p>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</p>
<p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie</p>
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p> <p><i>rare</i></p>	<p>pancytopénie, thrombopénie</p> <p>microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique*</p>
<p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p><i>très fréquent</i></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>céphalée<sup>2</sup></p> <p>spasticité musculaire, hypoesthésie</p> <p>symptômes neurologiques, syncope<sup>3</sup>, hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine</p>

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>  <i>fréquent</i>  <i>rare</i> <i>fréquence indéterminée</i>	  rhinorrhée  dyspnée  hypertension artérielle pulmonaire†
<b>Affections gastro-intestinales</b>  <i>fréquent</i>	vomissements, diarrhée, nausées <sup>2</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>  <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
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>  <i>fréquent</i>     <i>fréquence indéterminée</i>	  crampes musculaires, cervicalgie, myalgie <sup>2</sup> , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique  lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>  <i>rare</i>	syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
<b>Affections endocriniennes</b>  <i>fréquence indéterminée</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>  <i>fréquent</i>	anorexie
<b>Infections et infestations</b>  <i>fréquence indéterminée</i>	abcès au site d'injection <sup>1</sup>



<p><b>Affections vasculaires</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>rougeur du visage</p> <p>vasodilatation</p>
<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p><i>très fréquent</i></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>peu fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>syndrome pseudo-grippal, fièvre<sup>2</sup>, frissons<sup>2</sup>, hypersudation<sup>2</sup></p> <p>douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie<sup>2</sup>, douleur, fatigue<sup>2</sup>, malaise, sueurs nocturnes</p> <p>sensation de brûlure au site d'injection</p> <p>réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection<sup>1</sup>, nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique</p>
<p><b>Affections du système immunitaire</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)</p>
<p><b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto-immune</p>
<p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p> <p><i>peu fréquent</i></p>	<p>métrorragie, ménorragie</p>
<p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle</p>

- \*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

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>La fréquence est plus importante au début du traitement

<sup>3</sup>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.

### *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 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.

### 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  $\beta$ 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.

## **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 CD 40. 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 <http://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 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 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 adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été 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 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.

#### 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  $\beta$  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 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.

#### **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-patients 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.

<p><b>Investigations</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>peu fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,</p> <p>thrombopénie</p> <p>perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques</p>
<p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4), palpitations, arythmie, tachycardie</p>
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p> <p><i>rare</i></p>	<p>pancytopénie, thrombopénie</p> <p>microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique*</p>
<p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p><i>très fréquent</i></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>céphalée<sup>2</sup></p> <p>spasticité musculaire, hypoesthésie</p> <p>symptômes neurologiques, syncope<sup>3</sup>, hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine</p>
<p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>rare</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>rhinorrhée</p> <p>dyspnée</p> <p>hypertension artérielle pulmonaire†</p>
<p><b>Affections gastro-intestinales</b></p> <p><i>fréquent</i></p>	<p>vomissements, diarrhée, nausées<sup>2</sup></p>

<p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>peu fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>éruptions cutanées, hypersudation, contusion</p> <p>alopécie</p> <p>œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis</p>
<p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>crampes musculaires, cervicalgie, myalgie<sup>2</sup>, arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique</p> <p>lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite</p>
<p><b>Affections du rein et des voies urinaires</b></p> <p><i>rare</i></p>	<p>Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)</p>
<p><b>Affections endocriniennes</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>hypothyroïdie, hyperthyroïdie</p>
<p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <p><i>fréquent</i></p>	<p>anorexie</p>
<p><b>Infections et infestations</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>abcès au site d'injection<sup>1</sup></p>
<p><b>Affections vasculaires</b></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>rougeur du visage</p> <p>vasodilatation</p>

<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p><i>très fréquent</i></p> <p><i>fréquent</i></p> <p><i>peu fréquent</i></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>syndrome pseudo-grippal, fièvre<sup>2</sup>, frissons<sup>2</sup>, hypersudation<sup>2</sup></p> <p>douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie<sup>2</sup>, douleur, fatigue<sup>2</sup>, malaise, sueurs nocturnes</p> <p>sensation de brûlure au site d'injection</p> <p>réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection<sup>1</sup>, nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique</p>
<p><b>Affections du système immunitaire</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)</p>
<p><b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto-immune</p>
<p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p> <p><i>peu fréquent</i></p>	<p>métrorragie, ménorragie</p>
<p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p><i>fréquence indéterminée</i></p>	<p>dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle</p>

- \*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

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>La fréquence est plus importante au début du traitement

<sup>3</sup>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.

## *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 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.

### 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  $\beta$ 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.



## **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 CD 40. 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 RENOUELEMENT 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 <http://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 Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, États-Unis.

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, Caroline du Nord, 27709, États-Unis.

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Biogen Denmark Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK-3400 Hillerød, Danemark

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 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.

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**

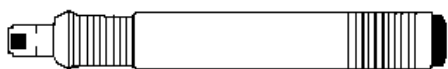
Lot

**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 la boîte 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**

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 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 PÉREMPTION**

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

**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.

#### **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 se à 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 et de manière régulière.

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

**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*).

**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.

### **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 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.

**Ne pas utiliser chez l'enfant**

**Avonex ne doit pas être utilisé** chez l'enfant de moins de 12 ans

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 utiliser 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..

- 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 ou saignement 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.

### **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 :**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danemark

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  
☎ +32 2 2191218

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

Biogen Denmark A/S  
☎ +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.  
☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
☎ +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
☎ +36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd..  
☎ +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
☎ +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +386 1 511 02 90

**Ísland**

Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
☎ +39 02 584 9901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 76 57 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
☎ +421 2 323 34008

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
☎ +44 (0) 1628 50 1000

**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 <http://www.ema.europa.eu>.

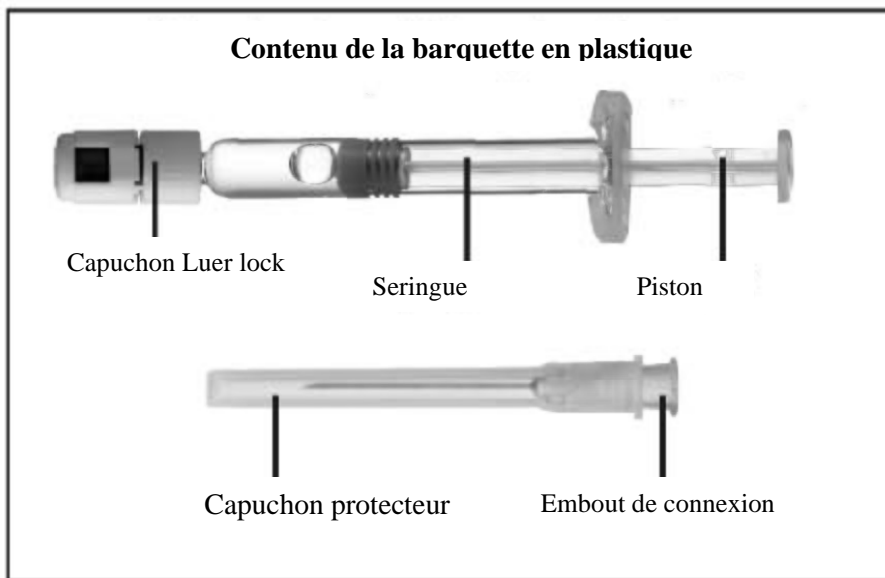
Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

**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.

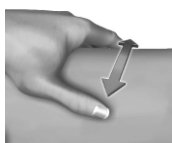
**Retirer à présent le capuchon protecteur de l'aiguille sans le tourner.**

**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.

#### **Dans cette notice...**

Sur les pages de droite, vous trouverez les informations dont vous aurez besoin pour utiliser votre Avonex Pen correctement.

Et sur les pages de gauche, vous trouverez de petits conseils pratiques et des explications pour la bonne utilisation de votre médicament.

À la fin de cette notice, vous trouverez les schémas reprenant l'ensemble des informations nécessaires pour réaliser votre injection avec Avonex Pen.

#### **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 neurologue.

## 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'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*).

**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.

## **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 à la fin 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.

#### Ne pas utiliser chez l'enfant

**Avonex ne doit pas être utilisé** chez l'enfant de moins de 12 ans

#### 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 utiliser 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 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 ou saignement 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.

### **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 :**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerød

Danemark

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

☎ +32 2 2191218

**България**

ТП ЕВОФАРМА

☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ

☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

☎ +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA

☎ +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd..

☎ +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

**Ísland**  
Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
☎ +421 2 323 34008

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
☎ +39 02 584 9901

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Κύπρος**  
Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 76 57 40

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

**United Kingdom**  
Biogen Idec Limited  
☎ +44 (0) 1628 50 1000

### 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 <http://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.

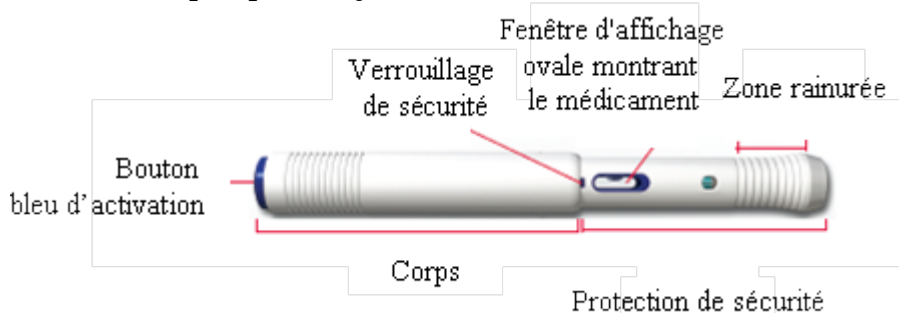
## 7. Comment s'injecter avec AVONEX PEN

### 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**

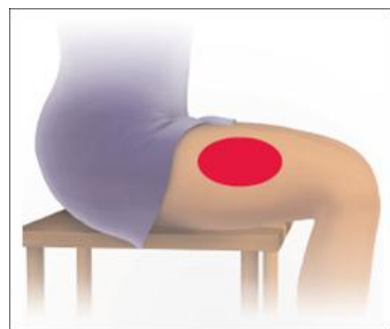
(Notes d'information)

#### **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. 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.

(Notes d'information)

Tournez la page

### **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.

(Notes d'information)

Partie dépliable

## B. Préparation d'Avonex Pen

1



### 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



### 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



### 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



**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



**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

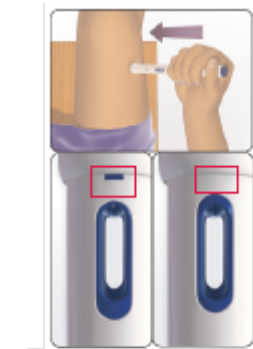


**1 Nettoyez le site d'injection.**

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



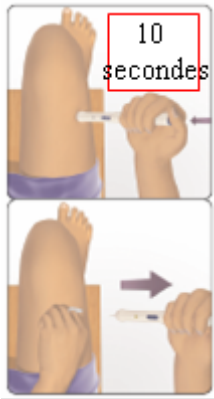
**2 Placez Avonex Pen sur la peau.**

- Avec une main, tenez le corps du stylo perpendiculairement au site d'injection. Vérifiez que vous pouvez bien voir toutes les fenêtres du stylo.
- Conseil : faites attention de ne pas appuyer trop tôt sur le bouton bleu de déclenchement.
- 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.

Cran de sécurité visible	Cran de sécurité libéré
Fenêtre rectangulaire Visible	Fenêtre rectangulaire non visible
(stylo verrouillé)	(stylo déverrouillé)

3



### 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



### 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



### 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.