

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon d'Extavia contient 300 microgrammes d'interféron β -1b recombinant (9,6 millions d'UI)*.

Après reconstitution, chaque ml contient 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) d'interféron β -1b recombinant.

* produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre - couleur blanche à blanc cassé.

Solvant - solution limpide/incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Extavia est indiqué dans le traitement :

- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).
- Des patients atteints de la forme rémittente récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Extavia doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans

La dose d'Extavia recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (voir rubrique 6.6).

Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement.

La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 microgrammes (1,0 ml) administrés tous les deux jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 microgrammes (1,0 ml) tous les deux jours devra être atteinte.

Tableau A Schéma d'augmentation progressive de dose *

Jour de traitement	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 microgrammes	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml
≥19	250 microgrammes	1,0 ml

* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (voir rubrique 5.1). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité d'Extavia a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité d'Extavia sur l'ensemble de cette période.

Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, l'efficacité a été démontrée sur une période de trois ans.

Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années.

Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'hormone corticotrope (ACTH) en un an de traitement par Extavia.

Population pédiatrique

Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité d'Extavia chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans traité à la dose de 8,0 millions d'UI par voie sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 12 ans, et, par conséquent, Extavia ne doit pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration

La solution reconstituée doit être injectée par voie sous-cutanée un jour sur deux.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Décompensation d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 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.

Affections du système immunitaire

L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammopathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale.

Affections gastro-intestinales

Des cas de pancréatite ont été observés lors de l'utilisation d'Extavia, s'accompagnant souvent d'hypertriglycéridémie.

Affections du système nerveux

Extavia doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Extavia doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Extavia. L'arrêt du traitement par Extavia devra être envisagé si nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Extavia doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, ou chez les patients traités par anti-épileptiques, et en particulier chez les patients atteints d'épilepsie insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ce médicament contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel extrêmement faible de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu.

Examens biologiques

Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer un bilan thyroïdien régulier.

Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple aspartate aminotransférase sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), alanine aminotransférase sérum glutamo pyruvique transaminase (SGPT) et gamma glutamyltransférase), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Extavia puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.

Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Extavia au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons bêta, des cas d'atteinte hépatique grave, y compris des insuffisances hépatiques, ont été rapportés chez les patients traités par Extavia. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connues pour être hépatotoxiques ou en cas de co-morbidités (par exemple maladie maligne métastasique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).

Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption d'Extavia devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique, et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.

Microangiopathie thrombotique (MAT) et anémie hémolytique (AH)

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. 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. De plus, des cas d'AH non associés à une MAT, dont des cas d'anémie hémolytique auto-immune, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Des cas mettant en jeu le pronostic vital et des cas de décès ont été rapportés. Des cas de MAT et/ou d'AH ont été rapportés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Dès que le diagnostic de MAT et/ou d'AH est posé, et qu'une relation causale avec Extavia est suspectée, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques en cas de MAT) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Affections du rein et des voies urinaires

Extavia devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoïdique, une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie 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.

Affections cardiaques

Extavia doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques pré-existants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Extavia.

Bien que Extavia soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque en début de traitement par Extavia chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés.

Des cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation d'Extavia est suspectée, le traitement devra être interrompu.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères le traitement par Extavia devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, comprenant infection et nécrose au point d'injection, ont été rapportées chez des patients sous Extavia (voir rubrique 4.8). La nécrose au point d'injection peut atteindre les fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont parfois nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.

En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections d'Extavia.

Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Extavia à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Extavia ait été poursuivi.

Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une infection ou d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients :

- d'utiliser une technique d'injection aseptique,
- de changer de site d'injection lors de chaque administration.

La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions et les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots.

Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour suivre le développement des anticorps dirigés contre Extavia.

Lors des différents essais cliniques contrôlés, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron β -1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'essai concerné.

L'apparition de ces anticorps neutralisants est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus prononcé chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée.

Dans l'étude sur des patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32% (89) des patients traités immédiatement par Extavia. 60% (53) de ces patients sont redevenus séronégatifs d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative du nombre de lésions nouvellement actives et de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition de ces anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie [SEPCD], du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées).

La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants.

Il a été démontré, *in vitro*, qu'il existe une réaction croisée entre Extavia et l'interféron β naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié *in vivo* et la signification clinique n'en est pas évidente.

Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Extavia sont rares et peu concluantes.

La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur les manifestations cliniques de la maladie plutôt que sur l'activité des anticorps sériques neutralisants.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Personnes sensibles au latex

La pointe du capuchon amovible de la seringue pré-remplie d'Extavia contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Il apparaît que le latex en caoutchouc naturel n'a pas été détecté dans le capuchon. Cependant, aucune étude de sécurité d'emploi de la seringue pré-remplie d'Extavia chez les personnes sensibles au latex n'a été réalisée. Aussi, le risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut être complètement exclu.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours d'Extavia à la dose de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée.

En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques l'utilisation concomitante d'Extavia et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée.

L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron β 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 β 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 le nécessite, l'utilisation d'Extavia peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron β -1b dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron β , suggèrent que les taux d'interféron β -1b excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-né/nourrisson allaité.

Extavia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur la fertilité n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, il n'est pas exclu que chez certains patients présentant une sensibilité particulière, des effets indésirables liés à l'utilisation d'Extavia et affectant le système nerveux central puissent altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie), dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration d'Extavia. Rougeur, gonflement, changement de couleur de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, infection, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) d'Extavia.

Les effets indésirables rapportés les plus graves comprennent la microangiopathie thrombotique (MAT) et l'anémie hémolytique (AH).

Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance à Extavia (voir rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.

Liste tabulée des effets indésirables

Les listes d'événements indésirables ci-dessous ont été dressées à partir des rapports des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance (très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, très rare $< 1/10\ 000$) lors de l'utilisation d'Extavia. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction donnée ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.

Tableau 1 Effets indésirables basés sur des rapports d'études cliniques et identifiés depuis la commercialisation du produit (les fréquences – lorsque celles-ci sont connues – sont calculées à partir des données des essais cliniques poolés)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Baisse de la numération des lymphocytes (<1 500/mm ³) ^e , Baisse de la numération des leucocytes (<3 000/mm ³) ^e , Baisse de la numération des neutrophiles (<1 500/mm ³) ^e	Lymphadénopathie, Anémie	Thrombocytopénie	Microangiopathie thrombotique ^d , incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique ^b	Anémie hémolytique ^{a/d}
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale pré-existante ^a
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, Perte de poids	Augmentation de la triglycéridémie	Anorexie ^a	
Affections psychiatriques		Etat confusionnel	Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		Dépression, Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalées, Insomnie		Convulsions		Vertiges
Affections cardiaques		Tachycardie		Cardiomyopathie ^a	Palpitation
Affections vasculaires		Hypertension			Vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme ^a	Hypertension artérielle pulmonaire ^c
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales			Pancréatite	Nausées, Vomissements, Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT >5 fois la valeur initiale) ^e	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT >5 fois la valeur initiale) ^e , Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), Hépatite	Atteinte hépatique, Insuffisance hépatique ^a	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, Troubles cutanés	Urticaire, Prurit, Alopecie	Changement de couleur de la peau		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie, Hypertonie, Arthralgies				Lupus érythémateux médicamenteux
Affections du rein et des voies urinaires	Miction impérieuse		Syndrome néphrotique, Glomérulosclérose (voir rubrique 4.4) ^{a, b}		
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragies, Impuissance, Métorragies			Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au point d'injection (de différents types ^f), Symptômes pseudo-grippaux (complexes ^g), Douleurs, Fièvre, Frissons, Oedèmes périphériques, Asthénie	Nécrose au site d'injection, Douleurs thoraciques, Malaise général			Sueurs

^a Effets indésirables signalés depuis la commercialisation.

^b Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4).

^c Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous « Hypertension artérielle pulmonaire ».

^d Des cas mettant en jeu le pronostic vital et/ou de décès ont été rapportés.

^e Modifications biologiques

^f 'Les réactions au point d'injection (de différents types)' englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection (à l'exception de la nécrose au site d'injection), c'est-à-dire : atrophie au point d'injection, oedème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, infection au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, douleur au point d'injection et réaction au point d'injection.

^g 'Symptômes pseudo-grippaux (complexes)' font référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise général, sueurs.

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.

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration intraveineuse de doses élevées d'interféron β -1b, allant jusqu'à 5 500 microgrammes (176 millions d'UI) 3 fois par semaine, chez des adultes atteints de cancer n'a pas provoqué d'effets indésirables graves menaçant les fonctions vitales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB08

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines, qui sont des protéines naturelles. Les interférons ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 Daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques des interférons alpha, bêta et gamma se recouvrent partiellement mais sont néanmoins distinctes. Les activités de l'interféron β -1b sont spécifiques d'espèce. L'information pharmacologique la plus pertinente sur l'interféron β -1b résulte donc d'études sur cultures de cellules humaines ou chez l'homme *in vivo*.

Mécanisme d'action

L'interféron β -1b a montré une activité à la fois antivirale et immunorégulatrice. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron β -1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron β -1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron β -1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités par l'interféron β -1b. L'interféron β -1b agit sur les récepteurs de l'interféron γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron β -1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.

Efficacité et sécurité clinique

Il n'y a pas eu de recherches spécifiques concernant l'influence d'Extavia sur le système cardiovasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes.

Sclérose en plaques rémittente-récurrente

Un essai clinique contrôlé d'Extavia a été mené chez des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et capables de marcher sans aide (score EDSS initial entre 0 et 5,5). Chez les patients recevant Extavia il y a eu une diminution de la fréquence (30%) et de la sévérité des poussées, et du nombre des hospitalisations dues à la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été prolongé. Il n'existe aucun élément indiquant une action d'Extavia sur la durée des poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Deux essais cliniques contrôlés d'Extavia dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés sur un total de 1 657 patients, dont le score EDSS initial était compris entre 3 et 6,5 (patients capables de marcher). Les cas de maladie discrète et les patients incapables de marcher ont été exclus des études. Les deux études ont donné des résultats divergents concernant le critère principal de jugement (c'est à dire le temps de progression confirmée de la maladie ou délai de progression vers le handicap).

L'une des deux études a montré un retard statistiquement significatif de la progression de la maladie chez les patients traités par Extavia (risque relatif = 0,69, intervalle de confiance à 95% : 0,55-0,86, $p=0,0010$, soit une diminution de 31% du risque sous Extavia) et du délai jusqu'au confinement au fauteuil roulant (risque relatif = 0,61, intervalle de confiance : 0,44-0,85, $p=0,0036$, soit une diminution de 39% du risque sous Extavia). Cet effet s'est maintenu pendant la période d'observation allant jusqu'à 33 mois. L'effet du traitement a été observé à tous les niveaux de handicap étudiés et quelle que soit l'activité des poussées.

La seconde étude d'Extavia dans le traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques n'a pas mis en évidence de délai sur la progression de la maladie. Il est toutefois évident que la maladie des patients inclus dans cette étude était moins active que celle des patients de la précédente étude.

Les méta-analyses rétrospectives regroupant les résultats des deux études font apparaître un effet global statistiquement significatif du traitement ($p=0,0076$; Extavia 8,0 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo).

Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré que le traitement produit plus vraisemblablement un effet sur la progression de la maladie lorsque celle-ci est active avant le début du traitement (risque relatif = 0,72, intervalle de confiance à 95% : 0,59-0,88, $p=0,0011$, soit une diminution de 28% du risque par Extavia chez des patients présentant des poussées ou une aggravation prononcée du score EDSS ; Extavia 8,0 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo). Ces analyses rétrospectives de sous-groupes ont également montré que la présence de poussées ou d'une détérioration prononcée du score EDSS (>1 point ou >0,5 point pour un score ≥ 6 au cours des 2 dernières années) permettait d'identifier les patients dont la maladie était active.

Dans les deux études il y a eu une diminution (30%) de la fréquence des poussées chez les patients atteints de formes secondairement progressives de sclérose en plaques recevant Extavia. Mais Extavia n'a pas démontré d'effet sur la durée des poussées.

Événement unique démyélinisant suggérant une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé d'Extavia a été mené chez des patients ayant présenté un événement clinique isolé avec des résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cliniques silencieuses sur l'IRM en T2). Cet essai a inclus des patients présentant un début de SEP monofocal ou multifocal (c'est-à-dire des patients présentant respectivement une seule lésion ou au moins deux lésions cliniquement confirmée(s) du système nerveux central). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. Cette étude comportait deux phases : une phase contrôlée contre placebo puis une phase de suivi prospective. La phase versus placebo s'est déroulée sur une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à ce que le patient développe une sclérose en plaques cliniquement définie. À l'issue de la phase contrôlée contre placebo, le patient intégrait une phase de suivi prospective sous Extavia. Celle-ci visait à évaluer les effets du traitement immédiat par Extavia par rapport au traitement à début différé en comparant les patients initialement randomisés dans le groupe Extavia (« groupe de traitement immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté.

Lors de la phase versus placebo, Extavia a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie ; ceci correspond à une réduction du risque de 47% (rapport de risques instantanés = 0,53, intervalle de confiance 95% (0,39, 0,73), $p < 0,0001$). Au cours des deux années d'étude, une sclérose en plaques cliniquement définie est survenue chez 45% des patients traités par placebo contre 28% des patients traités par Extavia (estimation Kaplan-Meier). Extavia a prolongé de 363 jours le délai avant transformation en SEP cliniquement définie, le faisant passer de 255 jours dans le groupe traité par placebo à 618 jours dans le groupe traité par Extavia (basé sur le 25^{ème} percentile). Cet effet du traitement était toujours manifeste après l'année de suivi supplémentaire, la réduction du risque ayant alors atteint 41% (risque relatif = 0,59 ; intervalle de confiance à 95% : 0,42-0,83 ; $p = 0,0011$). Pendant les trois années de l'étude, une SEPCD est survenue chez 51% des patients du groupe de traitement différé, contre 37% dans le groupe de traitement immédiat (estimation Kaplan-Meier). La persistance de l'effet du traitement a été observée bien que les patients du groupe placebo aient en majorité été traités par Extavia pendant la troisième année de l'étude.

La robustesse de l'effet du médicament a également été démontrée par l'allongement du délai avant progression vers une sclérose en plaques selon le critère de McDonald. En 2 ans le risque a été de 85% dans le groupe placebo et de 69% dans le groupe Extavia (rapport de risques instantanés = 0,57, intervalle de confiance 95% (0,46, 0,71), $p < 0,00001$).

Après trois ans, l'analyse intermédiaire planifiée a montré une progression du score EDSS (confirmée par l'augmentation du score EDSS ≥ 1 comparé à la valeur initiale) chez 24% des patients du groupe de traitement différé, contre 16% des patients du groupe de traitement immédiat (risque relatif = 0,60, intervalle de confiance à 95% : 0,39-0,92, $p = 0,022$). Chez la majorité des patients traités de façon immédiate, il n'y a pas eu d'effet sur la progression confirmée du handicap. Un suivi des patients est en cours afin de fournir des données complémentaires. Il n'y a eu pas de bénéfice attribuable à Extavia en terme de qualité de vie (mesurée par l'évaluation fonctionnelle de la SEP : FAMS, Functional Assessment of MS : Treatment Outcomes Index)

Les analyses des sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité dans tous les sous-groupes évalués. Des effets significatifs ont été obtenus chez les patients présentant une forme moins disséminée et moins active de la maladie au moment du premier événement. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les 2 ans chez les patients présentant un début monofocal a été de 47% pour le groupe placebo et de 24% pour le groupe Extavia, sans rehaussement gadolinium (Gd) de 41% et de 20%, avec moins de 9 lésions en T2 de 39% et de 18%. D'autres analyses en sous-groupes ont indiqué un risque élevé d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 (55% de risque dans le groupe traité par placebo, 26% dans le groupe traité par Extavia) ou rehaussement Gd (63% *versus* 33%). Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Toutefois, l'impact à long terme d'un traitement précoce par Extavia est inconnu même dans les sous-groupes soumis à un risque élevé, car cette étude visait principalement à évaluer le délai jusqu'à l'évolution en SEP cliniquement définie plutôt qu'à évaluer l'évolution à long terme de la maladie. Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 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 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque.

Le traitement par Extavia a été bien accepté dans l'étude chez des patients ayant présenté un événement clinique unique, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (92,8% dans le groupe traité par Extavia). Afin d'améliorer la tolérance au Extavia dans l'étude chez des patients ayant présenté un premier événement clinique, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude.

SEP rémittente-récurrente, SEP secondairement progressive et événement clinique démyélinisant unique évocateur d'une SEP

Dans toutes les études sur la sclérose en plaques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré l'efficacité d'Extavia pour réduire l'activité de la maladie (inflammation aiguë du système nerveux central et lésions tissulaires permanentes). Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre l'activité sur la sclérose en plaques, mesurée par IRM, et l'évolution clinique de la maladie n'est pas entièrement élucidée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques ont été mesurées chez des patients et des volontaires au moyen d'une méthode biologique qui n'était pas complètement spécifique. Des pics sériques d'environ 40 UI/ml ont été trouvés 1 à 8 heures après injection sous-cutanée de 500 microgrammes d'interféron β -1b (16,0 millions d'UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et 5 heures.

L'administration d'injections tous les 2 jours d'Extavia n'augmente pas les taux sériques, et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés pendant le traitement.

La biodisponibilité absolue de l'interféron β -1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50%.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu d'étude de toxicité aiguë. Dans la mesure où les rongeurs ne réagissent pas à l'interféron β humain, les études de toxicité en administration répétée ont été menées chez le singe Rhésus. Des hyperthermies transitoires ont été observées, ainsi qu'une élévation significative du taux de lymphocytes et une baisse significative des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles.

Il n'y a pas eu d'étude de toxicité à long terme. Les études de reproduction chez le singe Rhésus ont révélé une toxicité maternelle et une fréquence accrue d'avortements spontanés, aboutissant à une mortalité prénatale. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux survivants.

Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée. Chez le singe Rhésus femelle, Extavia n'entraîne pas de modification du cycle œstral. L'expérience acquise avec les autres interférons suggère que la fertilité mâle et femelle peut être altérée.

La seule étude des effets génotoxiques (Test d'Ames) n'a pas montré d'effet mutagène. Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée. Un essai de transformation cellulaire in vitro n'a pas montré de potentiel tumorigène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Albumine humaine
Mannitol (E421)

Solvant

Chlorure de sodium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception du solvant fourni mentionné dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à 2°C - 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon de 3 ml (de verre transparent de type I), muni d'un bouchon chlorobutylé (type I) et d'une capsule de scellage en aluminium contenant 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) de poudre (d'interféron β -1b recombinant).

Solvant

Seringue préremplie (verre de type I) de 2,25 ml graduée (avec des graduations à : 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml) contenant 1,2 ml de solvant.

Taille des conditionnements

- Conditionnement contenant 5 flacons de poudre et 5 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 14 flacons de poudre et 14 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 15 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 14 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant.

- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 42 (3x14) flacons de poudre et 42 (3x14) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 45 (3x15) flacons de poudre et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 42 (3x14) flacons de poudre et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La pointe du capuchon de la seringue pré-remplie contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Par conséquent, la pointe du capuchon peut contenir du latex en caoutchouc naturel, qui ne doit pas être manipulée par les personnes sensibles à cette substance.

Reconstitution

Pour reconstituer la poudre, la seringue préremplie de solvant doit être utilisée avec une aiguille ou un adaptateur pour flacon pour injecter les 1,2 ml de solvant (solution injectable de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml (0,54%)) dans le flacon d'Extavia. La poudre devra être dissoute complètement sans agiter. Après reconstitution, 1,0 ml de solution devra être aspirée du flacon dans la seringue pour l'administration de 250 microgrammes d'Extavia.

Inspection avant utilisation

Avant utilisation, le produit reconstitué doit être inspecté visuellement. Le produit reconstitué est incolore ou jaune pâle et légèrement opalescent, voire opalescent.

Le médicament doit être jeté avant utilisation s'il contient des particules ou est décoloré.

Élimination

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/08/454/008-014

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

Date de première autorisation : 20 mai 2008
Date du dernier renouvellement : 20 mai 2013

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

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienne
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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. La périodicité des PSURs est alignée sur celle du médicament auquel Extavia fait référence, Betaferon, sauf mention particulière.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CARTON POUR PRÉSENTATION UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

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

1 flacon contient 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.
1 ml contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre : albumine humaine, mannitol.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

5 flacons de poudre et 5 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

14 flacons de poudre et 14 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

15 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

14 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour utilisation sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 ml de solvant.

Usage unique.

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

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit est stable pendant 3 heures à 2°C - 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/454/008	15 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant
EU/1/08/454/010	5 flacons de poudre et 5 seringues préremplies de solvant
EU/1/08/454/011	14 flacons de poudre et 14 seringues préremplies de solvant
EU/1/08/454/013	14 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Extavia

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

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

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

1 flacon contient 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.
1 ml contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Poudre : albumine humaine, mannitol.
Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement : 42 (3 boîtes de 14) flacons de poudre et 42 (3 boîtes de 14) seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement : 45 (3 boîtes de 15) flacons de poudre et 45 (3 boîtes de 15) seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement : 42 (3 boîtes de 14) flacons de poudre et 45 (3 boîtes de 15) seringues préremplies de 1,2 ml de solvant.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour utilisation sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 ml de solvant.
Usage unique.
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

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit est stable pendant 3 heures à 2°C - 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/454/009	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 45 flacons de poudre et 45 seringues préremplies de solvant.
EU/1/08/454/012	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 flacons de poudre et 42 seringues préremplies de solvant.
EU/1/08/454/014	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 flacons de poudre et 45 seringues préremplies de solvant.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Extavia

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**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA « BLUE BOX »)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

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

1 flacon contient 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.
1 ml contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Poudre : albumine humaine, mannitol.
Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

14 flacons de poudre et 14 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant. Composant d'un conditionnement multiple pour 3 mois de traitement. Ne peut être vendu séparément.
15 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant. Composant d'un conditionnement multiple pour 3 mois de traitement. Ne peut être vendu séparément.
14 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de 1,2 ml de solvant. Composant d'un conditionnement multiple pour 3 mois de traitement. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour utilisation sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 ml de solvant.
Usage unique.
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

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit est stable pendant 3 heures à 2°C - 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/454/009	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 45 flacons de poudre et 45 seringues préremplies de solvant.
EU/1/08/454/012	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 flacons de poudre et 42 seringues préremplies de solvant.
EU/1/08/454/014	Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 flacons de poudre et 45 seringues préremplies de solvant.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Extavia

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre pour solution injectable
interféron bêta-1b
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2°C - 8°C.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 microgrammes (8,0 millions UI) par ml après reconstitution

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

BLISTER DE LA SERINGUE PRÉ-REPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solvant pour reconstitution d'Extavia
1,2 ml de solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lire la notice avant utilisation.

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

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉ-REPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour Extavia
Pour voie sous-cutanée après reconstitution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,2 ml de solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml

6. AUTRE

0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Extavia 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable interféron bêta-1b

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce qu'Extavia ?

Extavia est un médicament appartenant aux interférons ; il est utilisé pour traiter la sclérose en plaques. Les interférons sont des protéines produites par le corps qui aident ce dernier à lutter contre les attaques du système immunitaire, comme les infections virales.

Comment agit Extavia ?

La **sclérose en plaques** est une maladie au long cours qui touche le système nerveux central (SNC), en particulier le fonctionnement du cerveau et de la moelle épinière. L'inflammation liée à la sclérose en plaques détruit la gaine protectrice (appelée myéline) qui enveloppe les nerfs du SNC et les empêche de fonctionner correctement. Ce phénomène est appelé démyélinisation.

La cause exacte de la sclérose en plaques demeure inconnue. On pense qu'une réponse anormale du système immunitaire de l'organisme pourrait jouer un rôle important dans le processus qui endommage le système nerveux central.

La dégradation du SNC peut se produire au cours d'une poussée de sclérose en plaques (rechute). Elle peut entraîner une invalidité temporaire, avec par exemple des difficultés à marcher. Les symptômes peuvent disparaître totalement ou partiellement.

Il a été démontré que l'interféron β -1b modifie la réponse du système immunitaire et contribue à réduire l'activité de la maladie.

Comment Extavia contribue-t-il à lutter contre la maladie ?

Événement clinique isolé indiquant un risque élevé de développer une sclérose en plaques : il a été montré qu'Extavia permet de retarder l'évolution vers une sclérose en plaques définie.

Sclérose en plaques rémittente-récurrente : les personnes atteintes de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques présentent de temps à autres des poussées ou rechutes au cours desquelles les symptômes s'aggravent nettement. Il a été démontré qu'Extavia permet de réduire la fréquence et la sévérité de ces poussées, prolonge l'intervalle entre les poussées et diminue le nombre d'hospitalisations dues à la maladie.

Sclérose en plaques secondairement progressive : dans certains cas de sclérose en plaques rémittente-récurrente, les symptômes s'amplifient et la maladie évolue vers une autre forme de sclérose en plaques dite « secondairement progressive ». Ces personnes présentent alors une invalidité croissante, qu'il y ait ou non des poussées. L'utilisation d'Extavia peut réduire la fréquence et la sévérité des poussées et ralentir la progression du handicap.

Dans quels cas Extavia est-il utilisé ?

Extavia est destiné à être utilisé chez les patients

- ▶ **ayant présenté pour la première fois des symptômes indiquant un risque élevé de développement d'une sclérose en plaques.** Votre médecin exclura toute autre raison susceptible d'expliquer ces symptômes avant d'instaurer votre traitement.
- ▶ **atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes.**
- ▶ **atteints de formes secondairement progressives de sclérose en plaques, chez qui l'activité de la maladie se traduit par des poussées.**

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

N'utilisez jamais Extavia

- **si vous êtes allergique** à l'interféron bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
 - **si vous souffrez de dépression sévère et/ou d'idées suicidaires** (voir « Avertissements et précautions » et rubrique 4. « Effets indésirables éventuels »).
 - **si vous présentez une maladie grave du foie** (voir « Avertissements et précautions », « Autres médicaments et Extavia » et rubrique 4. « Effets indésirables éventuels »).
- Si l'un de ces cas s'applique à vous, **parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Extavia :

- **si vous présentez une gammapathie monoclonale.** Il s'agit d'une **anomalie du système immunitaire au cours de laquelle une protéine anormale est mise en évidence dans le sang.** L'utilisation de médicaments comme Extavia peut entraîner des problèmes (syndrome de fuite capillaire systémique) au niveau des petits vaisseaux sanguins (capillaires). Cette réaction peut conduire à un état de choc (collapsus), et même être fatale.
- **si vous avez eu une dépression, si vous êtes déprimé ou si vous avez eu précédemment des idées suicidaires.** Votre médecin surveillera attentivement votre état pendant le traitement. Si votre dépression et/ou vos idées suicidaires sont sévères, Extavia ne vous sera pas prescrit (voir aussi « N'utilisez jamais Extavia »).
- **si vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou si vous prenez des médicaments contre l'épilepsie** (anti-épileptiques), votre médecin surveillera attentivement votre traitement (voir aussi la rubrique « Autres médicaments et Extavia » et rubrique 4. « Effets indésirables éventuels »).
- **si vous avez des problèmes rénaux sévères ;** votre médecin pourra contrôler votre fonction rénale au cours du traitement.
- **si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex.** La pointe du capuchon de la seringue pré-remplie contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Par conséquent, la pointe du capuchon peut contenir du latex en caoutchouc naturel.

Au cours de votre traitement par Extavia, votre médecin doit également être averti :

- **si vous présentez des symptômes tels que des démangeaisons sur l'ensemble du corps, un gonflement du visage et/ou de la langue ou un essoufflement soudain.** Il peut s'agir des symptômes liés à une réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en péril.
 - **si vous vous sentez nettement plus triste ou plus déprimé(e) qu'avant le début du traitement par Extavia, ou si vous avez des idées suicidaires.** Si une dépression apparaît pendant le traitement par Extavia, un traitement spécifique pourra être nécessaire ; votre médecin surveillera attentivement votre état et pourra également envisager un arrêt du traitement. Si vous souffrez d'une dépression sévère et/ou avez des idées suicidaires, Extavia ne vous sera pas prescrit (voir aussi « N'utilisez jamais Extavia »).
 - **si vous observez un hématome (bleu) inhabituel, un saignement excessif après une blessure ou si vous avez l'impression d'être fréquemment sujet à des infections.** Ceci peut être le symptôme d'une chute de la numération de vos cellules sanguines ou du nombre de plaquettes dans votre sang (les cellules qui aident le sang à coaguler). Des contrôles complémentaires pourront être demandés par votre médecin.
 - **si vous constatez une perte d'appétit, une fatigue, des nausées, des vomissements répétés, et en particulier si vous observez une démangeaison généralisée, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou l'apparition facile d'hématomes (bleus).** Ces symptômes peuvent indiquer une atteinte de votre foie. Lors des essais cliniques, une altération des marqueurs de la fonction hépatique a été rapportée chez les patients traités par Extavia. Comme avec les autres interférons bêta, de rares cas d'affections hépatiques sévères, y compris des insuffisances hépatiques, ont été signalés chez des patients sous Extavia. Les cas les plus graves ont été rapportés chez des patients prenant d'autres médicaments ou atteints de maladies pouvant toucher le foie (comme l'alcoolisme ou une infection sévère).
 - **si vous présentez des symptômes tels qu'une irrégularité du rythme cardiaque, un gonflement notamment des chevilles ou des jambes, ou un essoufflement.** Ceci peut être le signe d'une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie), dont des cas ont été rapportés chez les patients traités par Extavia.
 - **si vous ressentez une douleur dans le ventre irradiant vers le dos et/ou si vous avez des nausées ou de la fièvre.** Ceci peut être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite), dont des cas ont été rapportés sous Extavia. Cette réaction s'accompagne souvent d'une hausse du taux de certaines graisses (triglycérides) dans le sang.
- **Arrêtez de prendre Extavia et prévenez immédiatement votre médecin** si l'une de ces situations s'applique à vous.

Autres points à prendre en compte lors de l'utilisation d'Extavia :

- **Vous devrez faire des analyses de sang** pour que soient évalués le nombre de vos cellules sanguines, la composition de votre sang et les enzymes de votre foie. Ces analyses seront effectuées **avant le début du traitement par Extavia, puis seront renouvelées régulièrement après le début du traitement et ensuite périodiquement au cours du traitement**, même si vous ne présentez aucun symptôme particulier. Ces analyses de sang viendront compléter les analyses normalement effectuées dans le cadre du suivi de la sclérose en plaques.
- **Si vous souffrez de troubles cardiaques, les symptômes pseudo-grippaux, fréquents en début de traitement, peuvent vous sembler difficiles à supporter.** Extavia sera administré avec précaution et votre médecin contrôlera une éventuelle aggravation de votre pathologie cardiaque, en particulier en début de traitement. Extavia n'a pas en lui-même d'effet direct sur le cœur.
- **Le fonctionnement de votre glande thyroïde sera contrôlé** de façon régulière ou dès lors que votre médecin le jugera nécessaire pour toute autre raison.
- **Extavia contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel de transmission de maladies virales.** Le risque de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu.
- **Pendant le traitement par Extavia, il se peut que votre corps produise des substances appelées anticorps neutralisants** pouvant interagir avec Extavia. On ignore encore si ces anticorps neutralisants atténuent l'efficacité du traitement. Ils ne sont pas produits par tous les patients. A ce jour, il n'est pas possible de prévoir quels sont les patients qui en produiront.
- **Pendant le traitement par Extavia, des troubles rénaux pouvant altérer votre fonction rénale, incluant des lésions glomérulaires cicatricielles, peuvent survenir.** Votre médecin pourra effectuer des analyses pour vérifier votre fonction rénale.
- **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 Extavia. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.
- **Une peau pâle ou jaune ou une coloration foncée des urines, éventuellement accompagnées de vertiges inhabituels, de fatigue ou d'essoufflement peuvent survenir pendant le traitement.** Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une atteinte des globules rouges. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par Extavia. Votre médecin pourra effectuer des analyses sanguines. Informez votre médecin des autres médicaments que vous prenez en même temps qu'Extavia.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection peuvent se produire au cours du traitement par Extavia. Les symptômes peuvent être notamment rougeur, gonflement, changement de couleur de peau, inflammation, douleur et hypersensibilité. Des cas plus rares d'infection autour du site d'injection et de déchirure de la peau et de lésion des tissus (nécrose) ont été signalés. La fréquence des réactions au site d'injection diminue généralement avec le temps.

Une déchirure de la peau et des tissus au site d'injection peut aboutir à la formation d'une cicatrice. Si cette réaction est sévère, l'élimination des corps étrangers et des tissus morts (débridement) et, plus rarement, une greffe de peau peuvent être nécessaires. La guérison peut demander jusqu'à 6 mois.

Afin de limiter les risques de réactions au site d'injection, tels qu'une infection ou une nécrose, vous devez :

- utiliser une technique d'injection aseptique
- alterner les sites d'injection à chaque injection (voir l'annexe « Comment s'injecter soi-même Extavia »).

Les réactions au site d'injection pourront être moins fréquentes si vous utilisez un auto-injecteur ou si vous pratiquez la rotation des sites d'injection. Votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous renseigner à ce sujet.

Si vous présentez une lésion cutanée, associée à un gonflement ou à un écoulement de liquide au niveau du site d'injection :

- ▶ **Arrêtez d'injecter Extavia** et contactez votre médecin.
- ▶ **Si un seul site d'injection est douloureux (lésion) et si la destruction tissulaire (nécrose) n'est pas trop étendue, vous pouvez continuer à utiliser Extavia sur les autres sites.**
- ▶ **Si plusieurs sites d'injection sont douloureux (lésions multiples), vous devez arrêter d'utiliser Extavia** jusqu'à ce que votre peau ait cicatrisé.

Votre médecin contrôlera régulièrement la façon dont vous réalisez vos injections, en particulier si vous avez présenté des réactions aux sites d'injection.

Enfants et adolescents

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.

Cependant, il existe quelques données chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans suggérant que le profil de sécurité d'Extavia, dans cette population, est comparable à celui observé chez l'adulte. Extavia ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans en l'absence d'information disponible dans cette population.

Autres médicaments et Extavia

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Aucune étude d'interaction n'a été menée pour déterminer les effets d'Extavia sur les autres médicaments, et inversement.

L'utilisation d'Extavia en même temps que d'autres médicaments agissant sur le système immunitaire n'est pas recommandée, à l'exception des anti-inflammatoires appelés corticostéroïdes ou de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Extavia doit être utilisé avec prudence avec :

- **les médicaments requérant un système enzymatique hépatique particulier** (appelé le système du cytochrome P450) pour être correctement éliminés de l'organisme, comme par exemple les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (la phénytoïne par ex.) ;
- **les médicaments ayant un effet sur la production des cellules sanguines.**

Extavia avec des aliments et boissons

Extavia s'injecte par voie sous-cutanée ; les aliments ou boissons que vous absorberez ne devraient donc pas avoir d'effet sur le traitement par Extavia.

Grossesse et allaitement

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

Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-né/nourrisson allaité. Extavia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Extavia peut avoir des effets indésirables sur le système nerveux central (voir la rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »). Si vous présentez une sensibilité particulière, ceci peut altérer votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Extavia contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Extavia

Le traitement par Extavia doit être instauré sous le contrôle d'un médecin spécialiste du traitement de la sclérose en plaques (neurologue).

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est tous les deux jours (c'est-à-dire un jour sur deux), prélever 1,0 ml de la solution préparée d'Extavia (voir Annexe « Comment s'injecter soi-même Extavia ? » dans la seconde partie de cette notice) et injecter cette quantité sous la peau (par voie sous-cutanée). Ceci correspond à 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.

En général, le traitement doit être débuté à une dose faible de 0,25 ml (62,5 microgrammes). Les doses seront ensuite progressivement augmentées pour arriver à la dose complète de 1,0 ml (250 microgrammes).

La dose doit être augmentée toutes les 4 injections en quatre étapes (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Votre médecin pourra décider, en accord avec vous, de modifier l'intervalle entre les augmentations de dose selon que vous présentiez ou non des effets indésirables en début du traitement.

Préparation de l'injection

Avant l'injection, préparer la solution d'Extavia à partir du flacon de poudre d'Extavia et de 1,2 ml de solvant contenu dans la seringue préremplie. L'injection peut être faite par votre médecin ou votre infirmier/ère ou par vous-même lorsque vous y aurez été soigneusement formé(e).

Des instructions détaillées sur la façon de vous injecter vous-même Extavia sous la peau sont fournies à la fin de cette notice (voir annexe). Elles précisent également comment préparer la solution d'Extavia pour l'injection.

Changez régulièrement de site d'injection. Voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions » et suivre les instructions de la rubrique « Rotation des sites d'injection » de l'annexe située à la fin de cette notice.

Durée du traitement

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps doit durer le traitement par Extavia. **La durée du traitement sera décidée par votre médecin en accord avec vous.**

Si vous avez utilisé plus d'Extavia que vous n'auriez dû

L'administration de doses d'Extavia correspondant à plusieurs fois la dose recommandée pour le traitement de la sclérose en plaques n'a pas entraîné de menace vitale.

► **Contactez votre médecin** si vous avez injecté trop d'Extavia ou à intervalles trop rapprochés.

Si vous oubliez d'utiliser Extavia

Si vous avez oublié de vous faire votre injection au moment prévu, vous devez l'effectuer dès que vous vous en rendez compte, puis faire l'injection suivante 48 heures après.

Ne vous injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Extavia

Si vous avez arrêté ou souhaitez arrêter le traitement, parlez-en à votre médecin. L'arrêt du traitement par Extavia ne semble pas provoquer de symptômes aigus de sevrage.

- ▶ Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

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.

Extavia peut engendrer des effets indésirables graves. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

▶ Arrêtez de prendre Extavia et prévenez immédiatement votre médecin :

- si vous présentez des symptômes de type démangeaison généralisée sur tout le corps, gonflement du visage et/ou de la langue, ou un essoufflement soudain.
- si vous vous sentez nettement plus triste ou déprimé(e) qu'avant le début du traitement par Extavia ou si des idées suicidaires apparaissent.
- si vous observez des hématomes inhabituels (bleus), des saignements excessifs suite à une blessure ou s'il vous semble que vous êtes sujet à de très nombreuses infections.
- si vous constatez une perte d'appétit, une fatigue, des nausées, des vomissements répétés, et en particulier si vous notez une démangeaison généralisée, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou l'apparition facile d'hématomes.
- si vous présentez des symptômes tels qu'une irrégularité du rythme cardiaque, un gonflement par exemple des chevilles ou des jambes, ou un essoufflement.
- si vous ressentez une douleur dans le ventre irradiant vers le dos et/ou si vous avez des nausées ou de la fièvre.

► **Prévenez immédiatement votre médecin :**

- si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes : urines mousseuses, fatigue, gonflement, en particulier des chevilles et des paupières, et prise de poids, ils peuvent être le signe d'un éventuel trouble rénal.

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils diminuent généralement lors de la poursuite de celui-ci.

Les événements indésirables les plus fréquents sont :

- **Symptômes pseudo-grippaux**, tels que fièvre, frissons, douleurs articulaires, sensation de malaise, transpiration, maux de tête ou douleurs musculaires. Ces symptômes peuvent être atténués en prenant du paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène.
- **Réactions au site d'injection.** Les symptômes peuvent être une rougeur, un gonflement, un changement de couleur de la peau, une inflammation, une infection, une douleur, une hypersensibilité, une lésion des tissus (nécrose). Voir la section « Avertissements et précautions » de la rubrique 2 pour plus d'informations et pour savoir quelles mesures prendre en cas de réaction au site d'injection. Ces réactions peuvent être atténuées en utilisant un auto-injecteur ou en pratiquant la rotation des sites d'injection. Contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère pour plus d'informations à ce sujet.

Pour diminuer le risque d'effets indésirables en début de traitement, votre médecin vous prescrira d'abord une faible dose d'Extavia, puis l'augmentera progressivement (voir la rubrique 3 « Comment utiliser Extavia »).

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance.

- **Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :**
 - réduction du nombre de globules blancs,
 - céphalées,
 - troubles du sommeil (insomnies),
 - douleurs abdominales,
 - augmentation dans le sang d'une enzyme hépatique spécifique (alanine amino-transférase ou ALAT),
 - éruption cutanée,
 - troubles cutanés,
 - douleurs musculaires (myalgie),
 - raideur musculaire (hypertonie),
 - douleurs articulaires (arthralgies),
 - miction impérieuse,
 - réactions au point d'injection (notamment rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, infection, réaction allergique (hypersensibilité)),
 - symptômes pseudo-grippaux, douleurs, fièvre, frissons, rétention d'eau au niveau des bras ou des jambes (œdèmes périphériques), absence ou diminution de la force (asthénie).

► **Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- augmentation du volume des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie),
- chute éventuelle du nombre de globules rouges dans le sang (anémie),
- dysfonctionnement de la glande thyroïde (hormones thyroïdiennes produites en quantité insuffisante) (hypothyroïdie),
- prise ou perte de poids,
- confusion,
- rythme cardiaque anormalement rapide (tachycardie),
- augmentation de la pression artérielle (hypertension),
- augmentation dans le sang d'une enzyme hépatique spécifique (aspartate amino-transférase ou ASAT),
- essoufflement (dyspnée),
- hausse éventuelle d'un pigment jaune rougeâtre (bilirubine) produit par le foie (détectée par analyse sanguine),
- plaques gonflées et provoquant généralement des démangeaisons sur la peau ou les muqueuses (urticaire),
- démangeaisons (prurit),
- chute des cheveux (alopécie),
- troubles menstruels (ménorragies),
- saignements utérins abondants (métorragies) surtout entre les règles,
- impuissance,
- déchirure de la peau et lésion des tissus (nécrose) au point d'injection (voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »),
- douleurs thoraciques,
- malaise général.

► **Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- chute éventuelle du nombre de plaquettes (cellules aidant le sang à coaguler) (thrombocytopénie),
- augmentation d'un certain type de graisses (triglycérides) dans le sang (détectée par analyse sanguine) ; voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »,
- tentative de suicide,
- instabilité émotionnelle,
- convulsion,
- augmentation éventuelle d'une enzyme hépatique spécifique (gamma GT) produite par le foie (détectée par analyse sanguine),
- inflammation du foie (hépatite),
- changement de coloration de la peau,
- troubles rénaux, incluant des lésions (glomérulosclérose) pouvant altérer la fonction rénale.

► **Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :**

- 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 vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale,
- réactions allergiques (anaphylactique) graves,
- dysfonctionnement de la glande thyroïde (désordres thyroïdiens), excès de production d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie),
- perte d'appétit sévère entraînant une perte de poids (anorexie),
- maladie touchant le muscle cardiaque (cardiomyopathie),
- raccourcissement soudain de la respiration (bronchospasme),
- inflammation du pancréas (pancréatite), voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »,
- fonctionnement anormal du foie (atteinte hépatique y compris hépatite, insuffisance hépatique).

► **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- atteinte des globules rouges (anémie hémolytique),
- problèmes au niveau des petits vaisseaux sanguins (capillaires) pouvant se développer lors de l'utilisation de médicaments comme Extavia (syndrome de fuite capillaire systémique),
- dépression, anxiété,
- vertiges,
- battement du cœur irrégulier et rapide (palpitations),
- rougeurs et/ou bouffées de chaleur au visage dues à la dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation),
- 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 (hypertension artérielle pulmonaire), L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Extavia.
- nausées,
- vomissements,
- diarrhées,
- éruption cutanée, rougeur de la peau du visage, douleur articulaire, fièvre, faiblesse et autres causés par le médicament (lupus érythémateux médicamenteux), fréquence indéterminée,
- troubles menstruels,
- sueurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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.

5. Comment conserver Extavia

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'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Après avoir préparé la solution d'Extavia, vous devez l'utiliser immédiatement. Toutefois, si cela n'est pas possible, la solution pourra être utilisée dans les 3 heures qui suivent sa préparation si elle est conservée au réfrigérateur (2°C - 8°C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules dans la solution ou une coloration anormale du produit.

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 Extavia

- La substance active est l'interféron bêta 1-b. Chaque flacon contient 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) d'interféron bêta-1b. Après reconstitution, chaque millilitre contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b.
- Les autres composants sont
 - dans la poudre : mannitol et albumine humaine.
 - dans le solvant : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

La pointe du capuchon de la seringue pré-remplie contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Par conséquent, la pointe du capuchon peut contenir du latex en caoutchouc naturel.

Comment se présente Extavia et contenu de l'emballage extérieur

Extavia est une poudre et un solvant pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé.

La poudre d'Extavia est fournie dans un flacon de 3 millilitres.

Le solvant est une solution limpide/incolore.

Le solvant pour Extavia est fourni dans une seringue préremplie de 2,25 millilitres et contient 1,2 millilitres d'une solution à 5,4 mg/ml de chlorure de sodium (0,54% m/v).

Extavia est disponible en emballage de :

- 5 flacons d'interféron bêta-1b et 5 seringues préremplies contenant du solvant.
- 14 flacons d'interféron bêta-1b et 14 seringues préremplies contenant du solvant.
- 15 flacons d'interféron bêta-1b et 15 seringues préremplies contenant du solvant.
- 14 flacons d'interféron bêta-1b et 15 seringues préremplies contenant du solvant.

- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 (3x14) flacons d'interféron bêta-1b et 42 (3x14) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 45 (3x15) flacons d'interféron bêta-1b et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement comprenant 42 (3x14) flacons d'interféron bêta-1b et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Annexe : COMMENT S'INJECTER SOI-MÊME EXTAVIA ?

Les instructions et illustrations qui suivent expliquent comment préparer la solution pour injection d'Extavia et comment réaliser soi-même l'injection. Lisez-les attentivement et suivez-les dans l'ordre. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous aidera à acquérir la technique nécessaire à cette injection (auto-injection). Ne procédez pas à l'auto-injection avant d'être certain(e) d'avoir parfaitement compris le mode de préparation de la solution à injecter et la façon de vous l'injecter par vous-même.

PARTIE I : INSTRUCTIONS ETAPE PAR ETAPE

Ces instructions abordent les principales étapes suivantes :

- A) Conseils généraux**
- B) Préparation à l'injection**
- C) Reconstitution et aspiration de la solution pour injection, étape par étape**
- D) Réalisation de l'injection manuellement (pour réaliser une injection avec l'auto-injecteur ExtaviPro 30G, se référer aux instructions d'utilisation fournies avec l'auto-injecteur)**

A) Conseils généraux

- **Pour bien débiter votre traitement**

Après quelques semaines, vous constaterez que votre traitement fera partie intégrante de votre quotidien. Au commencement de celui-ci, les conseils suivants pourront vous être utiles :

- Choisissez toujours le même endroit pour ranger Extavia et le matériel nécessaire à l'injection. Cet endroit doit être pratique, facile d'accès pour vous mais hors de la vue et de la portée des enfants.
(Pour plus de détails concernant les conditions de conservation, voir la rubrique 5 « Comment conserver Extavia » dans la notice.)
- Essayez de réaliser l'injection à heure fixe. Ainsi, cela limitera le risque d'oubli et vous permettra de planifier un moment sans risquer d'être interrompu(e).
Voir la rubrique 3 « Comment utiliser Extavia » dans la notice pour plus de détails sur le mode d'utilisation d'Extavia.
- Préparez la dose uniquement lorsque vous êtes prêt(e) à réaliser l'injection. Une fois la solution d'Extavia reconstituée, elle doit être injectée immédiatement (dans le cas contraire, voir la rubrique 5 de cette notice « Comment conserver Extavia »).

- **Conseils importants à garder à l'esprit**

- Soyez rigoureux(se) : utilisez ce médicament comme décrit dans la rubrique 3 « Comment utiliser Extavia » de la notice. Vérifiez toujours deux fois la dose.
- Conserver vos seringues et le collecteur réservé à l'élimination des seringues hors de la vue et de la portée des enfants ; dans la mesure du possible enfermez à clé ce matériel.
- Ne réutilisez jamais les seringues ou aiguilles.
- Procédez toujours de façon stérile (aseptique) comme décrit ici.
- Jetez toujours les seringues usagées dans le collecteur prévu à cet effet.

B) Préparation à l'injection

• Choix du site d'injection

Avant de préparer la solution, choisissez la zone où vous l'injecterez. Vous devez injecter ce médicament dans la couche de graisse située entre la peau et le muscle (c'est-à-dire en sous-cutané, environ 8 mm à 12 mm sous la peau). L'idéal consiste à pratiquer l'injection là où la peau est souple et élastique (à distance des articulations, nerfs et os) comme dans l'abdomen, le bras, la cuisse ou la fesse.

Important :

La pointe du capuchon de la seringue pré-remplie contient un dérivé du latex en caoutchouc naturel. Par conséquent, la pointe du capuchon peut contenir du latex en caoutchouc naturel. Si vous êtes allergique au latex, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Extavia.

Ne choisissez pas une zone indurée, bosselée, nodulée, douloureuse ou une zone où la peau est décolorée, déprimée, présentant une croûte ou une lésion. Signalez à votre médecin ou à votre infirmier/ère de santé tout problème de ce type ou autre anomalie inhabituelle que vous observeriez.

Vous devez utiliser un site d'injection différent à chaque fois. Si certaines zones sont trop difficiles à atteindre par vous-même, vous devrez éventuellement demander l'aide d'un proche pour ces injections. Suivez l'ordre de rotation décrit dans le schéma à la fin de l'annexe (voir Partie II « Rotation des sites d'injection » / « Calendrier de rotation »), et vous reviendrez au premier site d'injection au bout de 8 injections (16 jours). Ceci permettra à chaque site d'injection de récupérer totalement avant d'être soumis à une nouvelle injection.

Reportez-vous au calendrier de rotation, à la fin de cette annexe, pour savoir comment choisir le site d'injection. Vous y trouverez également un exemple d'agenda pour consigner vos injections (voir Annexe Partie III). Ceci devrait vous aider à comprendre comment noter les sites et dates d'injection.

• Médicament

Vous aurez besoin du médicament :

- 1 flacon d'Extavia (avec poudre pour solution injectable)
- 1 seringue préremplie de solvant pour Extavia (solution de chlorure de sodium)

Pour reconstituer et injecter votre médicament, vous aurez besoin d'utiliser un kit d'administration ExtaviPro 30G (fourni séparément de votre médicament), lequel comprend les composants suivants ainsi que les instructions d'utilisation:

- Des adaptateurs de flacon à utiliser pour la reconstitution de votre médicament
- Des aiguilles de 30 G pour l'injection de votre médicament
- Des tampons alcoolisés

Vous devrez également disposer d'un collecteur adapté pour les seringues et aiguilles usagées.

Les aiguilles de 30 G fournies avec le kit d'administration pour l'injection de ce médicament peuvent être utilisées soit pour une injection manuelle **OU** avec un auto-injecteur ExtaviPro 30G.

Pour la désinfection de la peau, utilisez un désinfectant approprié, recommandé par votre pharmacien.

C) **Reconstitution de la solution et aspiration de la solution pour injection, étape par étape**



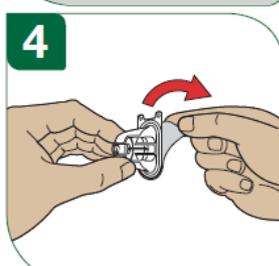
1 - Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant de commencer.



2 - Ôtez le capuchon amovible du flacon d'Extavia. Il vaut mieux utiliser votre pouce que votre ongle, car vous pourriez casser votre ongle. Mettez le flacon sur la table.

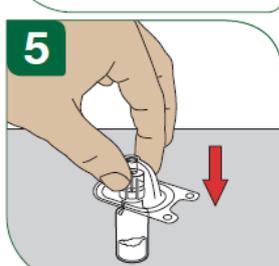


3 - Essuyez le dessus du flacon avec un tampon alcoolisé, en passant le tampon dans un seul sens. Le laisser posé sur le dessus du flacon.



4 - Décollez et retirez l'opercule de l'emballage de l'adaptateur du flacon.

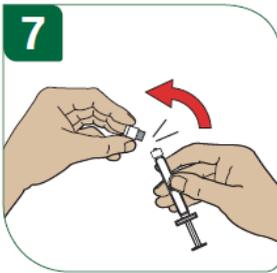
Ne retirez pas l'adaptateur du flacon de son emballage.



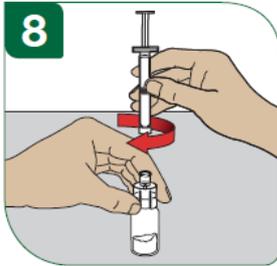
5 - Retirez le tampon du dessus du flacon. Utilisez l'emballage pour manier l'adaptateur du flacon. Fixez-le au flacon en appuyant jusqu'à ce que l'adaptateur du flacon pénètre et se bloque au niveau du haut du flacon.



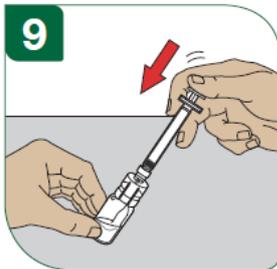
6 - Tenez fermement les bords, retirez et jetez l'emballage en s'assurant que l'adaptateur du flacon reste sur le flacon.



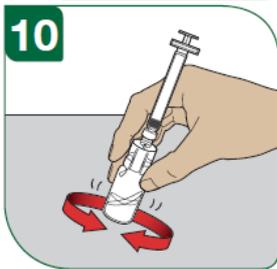
7 - Sortez la seringue préremplie de solvant de son emballage. Cassez et jetez le capuchon de la seringue.
Note : Veillez à ne pas toucher l'extrémité exposée de la seringue. Ne poussez pas le piston.



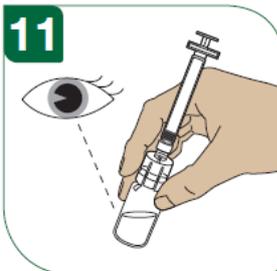
8 - Tout en maintenant fermement le flacon et l'adaptateur, vissez entièrement la seringue sur l'adaptateur du flacon. Cela constitue l'ensemble seringue-flacon.



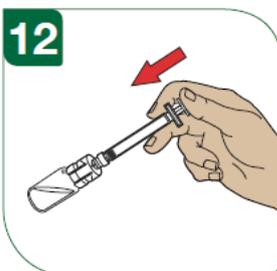
9 - Tenez l'ensemble seringue-flacon légèrement incliné. Poussez doucement le piston pour que le liquide s'écoule le long de la paroi du flacon. Transvasez **la totalité** du solvant dans le flacon.
Note : Ne secouez pas le flacon car cela pourrait provoquer un excès de mousse.



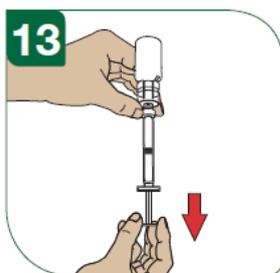
10 - Tenez le flacon entre le pouce et les doigts. Faites tourner l'ensemble seringue-flacon délicatement jusqu'à ce que la poudre se dissolve complètement.
Note : Ne secouez pas le flacon.



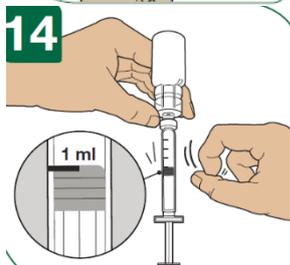
11 - Inspectez soigneusement la solution. Elle doit être limpide et ne doit pas contenir de particules.
Note : Si la solution présente une coloration anormale ou contient des particules, jetez-la et recommencez du début avec une nouvelle seringue et un nouveau flacon de son emballage. Si vous observez de la mousse de façon excessive (ce qui peut arriver lorsque le flacon est agité ou tourné trop vigoureusement), laissez reposer le flacon immobile jusqu'à ce que la mousse disparaisse.



12 - Assurez-vous que le piston reste entièrement enfoncé avant de passer à l'étape suivante car il peut avoir bougé.

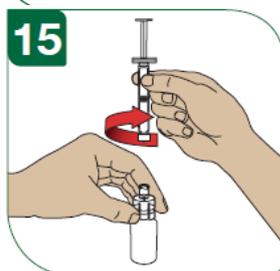


13 - Retournez l'ensemble seringue-flacon pour que le flacon se retrouve en haut. Tirez lentement sur le piston pour aspirer toute la solution dans la seringue.

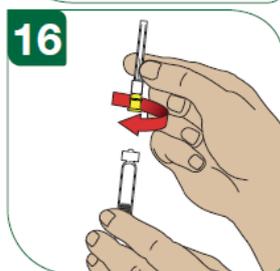


14 - Éliminez les bulles d'air en excès en tapotant doucement sur la seringue et en poussant le piston jusqu'à la marque de **1 ml** (ou jusqu'au volume prescrit par votre médecin).

Note : Il pourra être nécessaire d'ajuster la position du piston vers l'avant et vers l'arrière plusieurs fois pour que l'excès de bulles d'air soit éliminé et qu'il y ait 1 ml de solution dans la seringue.



15 - Dévissez la seringue, laissez l'adaptateur du flacon sur le flacon. Jetez le flacon et la solution restante non utilisée dans le collecteur prévu à cet effet.



16 - Sortez l'aiguille de son emballage et vissez-la fermement sur l'embout de la seringue.



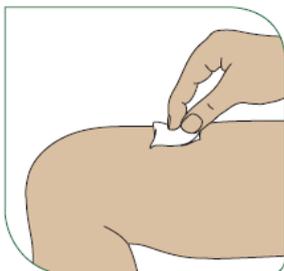
17 - Laissez le capuchon sur l'aiguille. À présent vous êtes prêt pour vous faire l'injection manuellement ou pour utiliser l'auto-injecteur ExtaviPro 30G pour l'administration d'Extavia.

Conservation après reconstitution

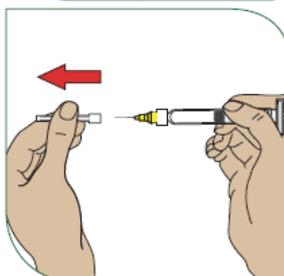
Si, pour une raison ou une autre, vous ne pouvez pas injecter immédiatement Extavia, vous pouvez conserver la solution reconstituée au réfrigérateur pendant une durée maximale de 3 heures avant de l'utiliser. Ne congélez pas la solution et n'attendez pas plus de 3 heures avant de l'injecter. **Si plus de 3 heures se sont écoulées, jetez le médicament et préparez une nouvelle injection.** Quand vous utilisez la solution, réchauffez-la en tenant la seringue ou le flacon entre vos mains avant de l'injecter afin d'éviter une douleur.

D) Réalisation de l'injection manuellement (pour réaliser une injection avec l'auto-injecteur ExtaviPro 30G, se référer aux instructions d'utilisation fournies avec l'auto-injecteur)

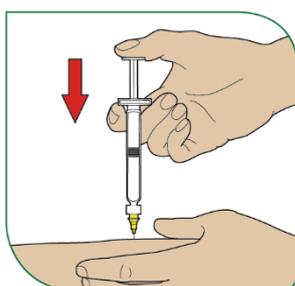
1 - Choisissez un site d'injection (référez-vous à la rubrique « Choix du site d'injection » et les schémas à la fin de la notice) et notez-le dans l'agenda prévu à cet effet.



2 - Utilisez un tampon alcoolisé pour essuyer la peau à l'endroit choisi pour l'injection. Laissez la peau sécher à l'air. Jetez le tampon.



3 - Retirer le capuchon de l'aiguille en tirant dessus, sans le faire tourner.



4 - Pincez légèrement la peau où c'est possible autour du site d'injection désinfecté (pour la soulever un peu).

5 - Tenez la seringue comme un crayon ou une fléchette et piquez l'aiguille droit dans la peau selon un angle de 90° d'un geste vif et ferme.

6 - Injectez la solution (en poussant le piston lentement et régulièrement jusqu'au bout jusqu'à ce que la seringue soit vide).

7 - Jetez la seringue dans le collecteur prévu à cet effet.

PARTIE II : Rotation des sites d'injection

Vous devez changer de site d'injection à chaque fois afin de laisser à chaque site le temps de cicatriser et de contribuer à éviter toute infection. Vous trouverez dans la première partie de cette annexe des conseils sur les zones à choisir. Il est judicieux de décider du site d'injection avant de préparer la seringue. Le calendrier montré sur le schéma ci-dessous vous aidera à alterner convenablement les sites d'injection. Par exemple, effectuez la première injection dans la partie droite de votre abdomen (ventre), choisissez la partie gauche pour la deuxième injection, puis passez à la cuisse droite pour la troisième, et ainsi de suite pour toutes les zones du schéma jusqu'à ce que toutes les zones appropriées du corps aient été utilisées. Notez sur quelle zone et à quelle date vous avez effectué votre dernière auto-injection. Pour cela, vous pouvez par exemple utiliser la fiche agenda fournie.

Si vous suivez bien ce calendrier, vous serez revenu(e) à la première zone d'injection (l'abdomen droit dans notre exemple) au bout de 8 injections (16 jours). C'est ce que l'on appelle un cycle de rotation. Dans notre exemple de calendrier, chaque zone est encore divisée en 6 sites d'injection différents (ce qui fait un total de 48 sites d'injection au final) : section supérieure, centrale et inférieure dans chaque zone, et côté gauche et droit pour chaque section. Lorsque vous revenez sur une zone à l'issue d'un cycle de rotation, choisissez le site d'injection le plus éloigné au sein de cette zone. Si une zone devient douloureuse, parlez-en à votre médecin ou infirmière afin qu'un autre site d'injection soit choisi.

Calendrier de rotation

Afin de vous aider à bien alterner les sites d'injection, nous vous recommandons de noter la date et le site de chaque injection. Vous pouvez suivre le calendrier de rotation suivant.

Suivez chaque cycle l'un après l'autre. Chacun comporte 8 injections (16 jours), effectuées successivement de la zone 1 à la zone 8. En suivant cet ordre, vous permettrez à chaque zone de cicatriser avant d'être soumise à une nouvelle injection.

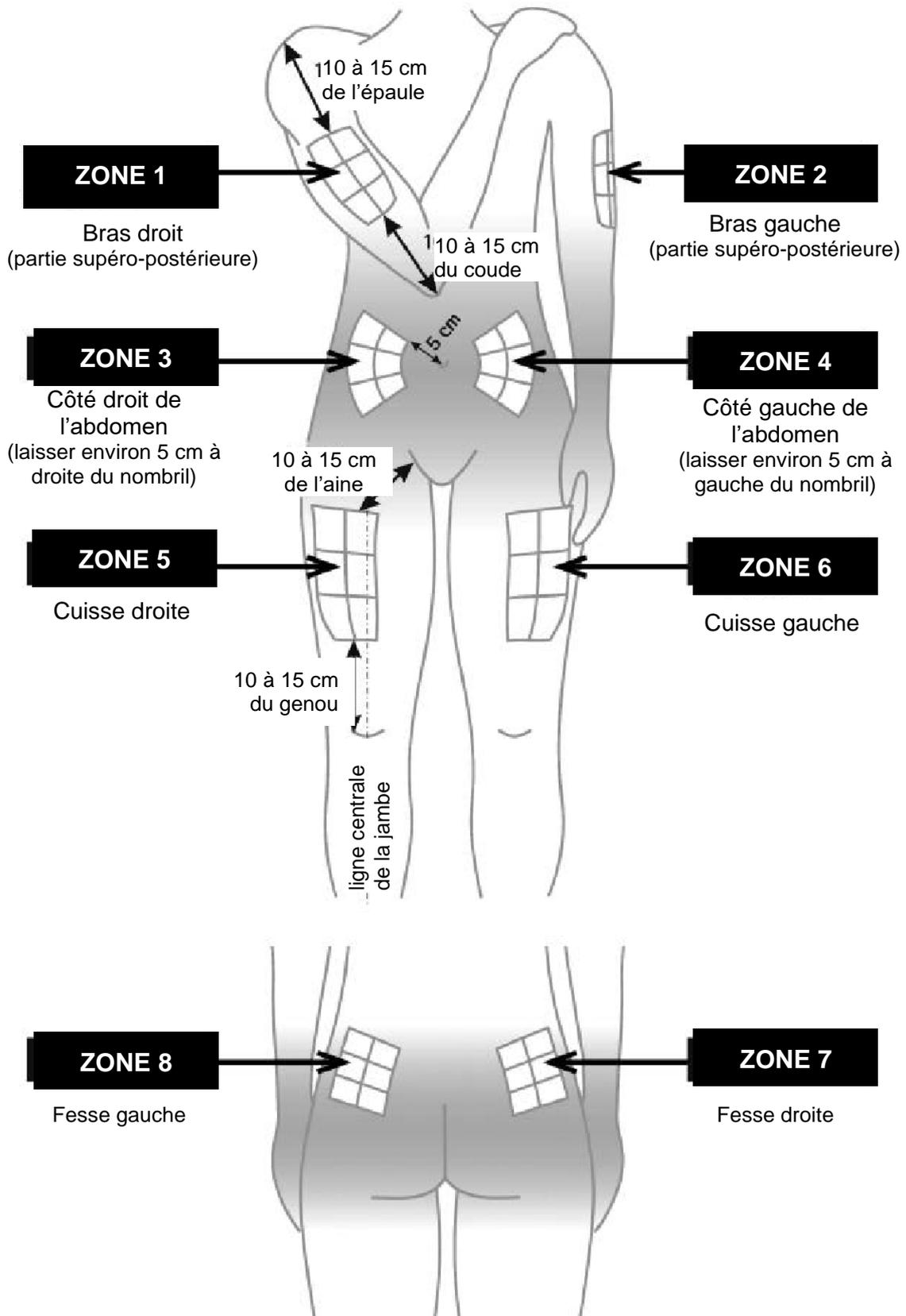
- Cycle de rotation n°1 :** section supérieure gauche de chaque zone
- Cycle de rotation n°2 :** section inférieure droite de chaque zone
- Cycle de rotation n°3 :** section centrale gauche de chaque zone
- Cycle de rotation n°4 :** section supérieure droite de chaque zone
- Cycle de rotation n°5 :** section inférieure gauche de chaque zone
- Cycle de rotation n°6 :** section centrale droite de chaque zone

PARTIE III : Agenda des injections d'EXTAVIA

Instructions pour la consignation des sites et dates d'injection

- Commencez par noter votre première injection (ou la dernière en date si vous n'êtes pas un nouvel utilisateur d'Extavia).
- Choisissez un site d'injection. Si vous utilisiez déjà Extavia, commencez par une zone qui n'a pas été utilisée au cours du dernier cycle de rotation (c.-à-d. les 16 derniers jours).
- Après l'injection, inscrivez le site d'injection et la date correspondante dans les cases de l'agenda prévu à cet effet (voir l'exemple sur le schéma intitulé « Consignation des sites et dates d'injection »).

CALENDRIER DE ROTATION :



EXEMPLE D'AGENDA DES INJECTIONS :

Consignation des sites et dates d'injection

The diagram illustrates various injection sites on a human body with the following measurement guidelines:

- Bras droit:** 10 à 15 cm de l'épaule; 10 à 15 cm du coude
- Bras gauche:** 10 à 15 cm du coude
- Côté droit de l'abdomen:** 5 cm
- Côté gauche de l'abdomen:** 5 cm
- Cuisse droite:** 10 à 15 cm de l'aîne
- Cuisse gauche:** 10 à 15 cm de l'aîne
- ligne centrale de la jambe:** 10 à 15 cm du genou

Injection dates recorded in the grids:

- Bras droit:** 04/12, 20/12
- Bras gauche:** 06/12
- Côté droit de l'abdomen:** 08/12
- Côté gauche de l'abdomen:** 10/12
- Cuisse droite:** 12/12
- Cuisse gauche:** 14/12
- Fesse gauche:** 18/12
- Fesse droite:** 16/12