1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Excipient(s) à effet notoire :
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, en stylo prérempli.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVONEX est indiqué chez les adultes dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; AVONEX ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.

- Des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Des cas de nécrose au site d'injection ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).
Afin de réduire le risque de réactions au site d'injection, il doit être recommandé aux patients d'utiliser une technique d'injection aseptique et d'alterner les sites d'injection lors de l'administration de chaque dose.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Allaitement

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

Avonex peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par AVONEX sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus fréquemment rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des

nausées. La titration à l'instauration du traitement par AVONEX a démontré une réduction de la sévérité et de l'incidence des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.

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

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

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

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

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

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

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

Affections gastro-intestinales	
fréquent	vomissements, diarrhée, nausées[2]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	éruptions cutanées, hypersudation, contusion
peu fréquent	alopécie
fréquence indéterminée	œdème de Quincke, prurit, érythème vésiculaire, urticaire, aggravation de psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquent	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie[2], arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique
fréquence indéterminée	lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
Affections du rein et des voies urinaires *rare*	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
Affections endocriniennes *fréquence indéterminée*	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition *fréquent*	anorexie
Infections et infestations	
fréquence indéterminée	abcès au site d'injection[1]
Affections vasculaires	
fréquent	rougeur du visage
fréquence indéterminée	vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
très fréquent	syndrome pseudo-grippal, fièvre[2], frissons[2], hypersudation[2]
fréquent	douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie[2], douleur, fatigue[2], malaise, sueurs nocturnes
peu fréquent	sensation de brûlure au site d'injection
fréquence indéterminée	réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection[1], nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire	
fréquence indéterminée	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)

Affections hépatobiliaires *fréquence indéterminée*	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, hépatite auto-immune
Affections des organes de reproduction et du sein *peu fréquent*	métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques *fréquence indéterminée*	dépression (voir rubrique 4.4), insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

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

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

[2]La fréquence est plus importante au début du traitement

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

Population pédiatrique

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : interférons, Code ATC : L03 AB07.

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

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

Mécanisme d'action

AVONEX exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la ß2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par AVONEX. Après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'AVONEX, les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins quatre jours et jusqu'à une semaine.

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

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

Dans une étude randomisée, en ouvert, contrôlée avec comparateur actif, 152 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le peginterféron bêta-1a administré par voie sous-cutanée à la dose de 125 microgrammes toutes les deux semaines, ou AVONEX administré à la dose de 30 microgrammes par voie IM une fois par semaine, pendant 96 semaines.

Le critère d'évaluation principal, le TAP à la semaine 48 ajusté (IC à 95 %), s'élevait à 0,521 (0,322 ; 0,843) dans le groupe traité par AVONEX et à 0,386 (0,231 ; 0,646) dans le groupe traité par le peginterféron bêta-1a. Le taux moyen (écart-type [ET]) de poussées par patient était de 0,81 (1,994) dans le groupe traité par AVONEX et de 0,40 (0,907) dans le groupe traité par le peginterféron bêta-1a.

Le TAP à la semaine 96 ajusté (IC à 95 %) s'élevait à 0,527 (0,340 ; 0,816) dans le groupe traité par AVONEX et à 0,285 (0,172 ; 0,471) dans le groupe traité par le peginterféron bêta-1a. Le taux moyen (ET) de poussées par patient était de 0,82 (1,953) dans le groupe traité par AVONEX et de 0,34 (0,798) dans le groupe traité par le peginterféron bêta-1a.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'AVONEX a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

NE PAS CONGELER.

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Présentation : chaque AVONEX PEN à usage unique est conditionné dans une boîte individuelle contenant une aiguille pour injection et un capuchon de stylo. AVONEX PEN est disponible en boîtes de quatre ou de douze.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Une fois sorti du réfrigérateur, l'AVONEX PEN doit être amené à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) environ 30 minutes.
Ne pas utiliser de source externe de chaleur comme, par exemple, de l'eau chaude pour réchauffer AVONEX 30 microgrammes, solution injectable.

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

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

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

Date de première autorisation : 13 mars 1997
Date du dernier renouvellement : 13 mars 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2026

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