

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**AVONEX**^{MC}

interféron bêta-1a

Liquide injectable, 30 µg, intramusculaire

Immunomodulateur

Biogen Canada Inc.
3330 Bloor Street West, West Tower, Suite 1200
Toronto (Ontario) M8X 2X2

Date d'approbation initiale :
1998-04-06

Date de révision :
2024-04-01

Numéro de contrôle de la présentation : 262774

© Biogen [1998]. Tous droits réservés.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Peau

2022-07

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		23
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	23
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	24
14.2	Résultats de l'étude	25
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AVONEX^{MC} PS, seringue préremplie et AVONEX^{MC} PEN, auto-injecteur prérempli (interféron bêta-1a) sont indiqués pour :

- Le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques (SEP) :
 - afin de ralentir la progression de l'incapacité;
 - afin de diminuer la fréquence des poussées cliniques;
 - afin de réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives décelées aux examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- La SEP rémittente comprend également un sous-groupe, soit la SEP secondaire progressive où il continue à y avoir des poussées, aussi appelée SEP progressive-rémittente. Au cours d'une étude portant sur des patients atteints de SEP progressive-rémittente, AVONEX^{MC} a montré qu'il peut réduire la fréquence des poussées et améliorer les résultats des examens d'IRM chez les patients qui présentent une plus grande incapacité au départ.
- Le traitement des patients ayant subi un épisode de démyélinisation unique et dont l'examen d'IRM a mis en évidence des lésions caractéristiques de la SEP :
 - afin de retarder la survenue d'une SEP cliniquement certaine, ou SEPCC (déterminée par un deuxième épisode de démyélinisation);
 - afin de réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives ainsi que la surface lésionnelle totale (déterminée par un examen d'IRM). Avant d'amorcer le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, on doit exclure les autres diagnostics possibles.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez des patients souffrant d'une SEP progressive d'emblée.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de 65 ans et plus n'étaient pas suffisamment nombreux dans les essais cliniques portant sur AVONEX^{MC} (interféron bêta-1a) pour que l'on puisse déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin et suivant ses conseils.
- L'auto-injection est réservée aux patients :
 - pour qui le médecin a jugé cette méthode opportune
 - qui peuvent faire l'objet d'un suivi médical approprié
 - qui ont reçu une formation adéquate sur la technique d'injection par voie i.m. avec AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN.
- Il faut changer de point d'injection (cuisse ou partie supérieure du bras pour AVONEX^{MC} PS, face externe de la cuisse pour AVONEX^{MC} PEN) chaque semaine. Éviter d'injecter dans une partie douloureuse, rouge, infectée ou lésée d'une façon quelconque.
- Avant d'instaurer un traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) chez un patient, il faut prendre note des contre-indications suivantes :
 - AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN sont contre-indiqués chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou à toute autre composante de la préparation. L'anaphylaxie a été associée à l'utilisation d'AVONEX^{MC} PS et d'AVONEX^{MC} PEN.
- Veuillez également passer en revue la section 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et vous assurer de bien surveiller les patients présentant une dépression, une atteinte hépatique, des antécédents de crises convulsives, une cardiopathie, un trouble thyroïdien ou une myélosuppression, ainsi que les patientes en âge de procréer.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- 30 µg par injection intramusculaire une fois par semaine.
- Les patients atteints de SEP progressive-rémittente ou de SEP secondaire progressive qui présentent des poussées récurrentes caractérisées par des troubles neurologiques peuvent bénéficier de l'augmentation de la dose d'AVONEX^{MC}, laquelle peut être portée à un maximum de 60 µg.
- Chez les patients atteints d'une SEP rémittente ou cyclique, on peut amorcer le traitement par AVONEX^{MC} avec un quart de dose, soit environ 7,5 µg, pour ensuite majorer la dose d'environ 7,5 µg chaque semaine pendant les trois prochaines semaines, jusqu'à l'atteinte de la pleine dose recommandée, soit 30 µg/semaine (voir le [Tableau 1](#) ci-dessous).
- Cette instauration graduelle peut se faire à l'aide de la trousse AVOSTARTCLIP^{MC}, qui contient trois dispositifs conçus pour une instauration à dose progressive. Ces dispositifs s'emploient uniquement avec AVONEX^{MC} PS. Chaque dispositif AVOSTARTCLIP^{MC} ne doit servir qu'une seule fois. Il faut jeter le dispositif en même temps que la seringue AVONEX^{MC} PS, même s'il reste du médicament dans la seringue.

Tableau 1 – Schéma d'adaptation posologique

	Instauration graduelle d'AVONEX^{MC} jusqu'à la dose recommandée¹ (en microgrammes)
Semaine 1	1/4 de dose (environ 7,5 µg)
Semaine 2	1/2 dose (environ 15 µg)
Semaine 3	3/4 de dose (environ 22,5 µg)
Semaine 4+	Pleine dose (30 µg)

¹ Administrée une fois par semaine, par voie intramusculaire.

- L'instauration graduelle du traitement a réduit l'intensité et la fréquence des symptômes pseudogrippaux chez des sujets volontaires en santé (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)), mais cette observation n'a pas été précisée lors d'essais cliniques chez des patients atteints de SEP. Un autre schéma possible pour l'instauration graduelle consiste à augmenter la dose par paliers de ¼ de dose toutes les deux semaines, de façon à atteindre la pleine dose (30 µg/semaine) à la septième semaine.
- Il est conseillé de prendre un analgésique antipyrétique avant l'injection et pendant la période de 24 heures suivant l'injection pour aider à limiter les symptômes pseudogrippaux associés à l'administration d'AVONEX^{MC}.
- L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.4 Administration

- Les patients doivent être informés des effets secondaires du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et apprendre la technique aseptique pour l'utilisation d'AVONEX^{MC} PS et d'AVONEX^{MC} PEN. On doit passer en revue soigneusement avec tous les patients les [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#), leur apprendre l'autoadministration des soins et leur conseiller de continuer à consulter les [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) pendant le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN.
- Le médecin peut prescrire l'utilisation d'une aiguille plus courte et plus fine pour l'injection intramusculaire d'AVONEX^{MC} PS, s'il le juge à propos.

4.5 Dose oubliée

Si une injection est oubliée, il faut prendre la dose suivante le plus tôt possible. Il faut reprendre le plan de traitement habituel la semaine suivante. **Il ne faut pas utiliser AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN deux jours de suite.**

5 SURDOSAGE

Dans les études cliniques, aucun cas de surdosage n'a été signalé chez les patients qui recevaient l'interféron bêta-1a administré à raison de 75 µg par voie sous-cutanée trois fois par semaine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

AVONEX^{MC} (interféron bêta-1a) est disponible sous les formes suivantes :

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Seringue préremplie : 30 µg (6,0 millions d'UI) d'interféron bêta-1a par 0,5 mL de préparation liquide stérile injectable	0,79 mg d'acétate de sodium trihydraté USP 0,25 mg d'acide acétique glacial USP 15,8 mg de chlorhydrate d'arginine USP 0,025 mg de polysorbate 20 dans 0,5 mL d'eau pour préparations injectables USP à un pH de 4,8.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Auto-injecteur : 30 µg (6,0 millions d'UI) d'interféron bêta-1a par 0,5 mL de préparation liquide stérile injectable	0,79 mg d'acétate de sodium trihydraté USP 0,25 mg d'acide acétique glacial USP 15,8 mg de chlorhydrate d'arginine USP 0,025 mg de polysorbate 20 dans 0,5 mL d'eau pour préparations injectables USP à un pH de 4,8.

Emballage et format(s)

AVONEX^{MC} PS

Offert en emballage de quatre nécessaires d'administration et d'une trousse d'accessoires refermable contenant quatre tampons imbibés à l'alcool, quatre tampons de gaze et quatre pansements adhésifs. Chaque nécessaire d'administration renferme une seringue préremplie AVONEX^{MC} PS et une aiguille pour l'injection.

AVONEX^{MC} PEN

Offert en emballage de quatre nécessaires d'administration et d'une trousse d'accessoires refermable contenant quatre tampons imbibés à l'alcool, quatre tampons de gaze et quatre pansements adhésifs. Chaque nécessaire d'administration renferme un auto-injecteur prérempli AVONEX^{MC} PEN, une aiguille pour l'injection et un capuchon pour AVONEX^{MC} PEN.

Description

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) sont des produits fabriqués par la technique de l'ADN recombinant. L'interféron bêta-1a est une glycoprotéine composée de 166 acides aminés dont le poids moléculaire prévu est d'environ 22 500 daltons. Il est fabriqué à partir de cellules de mammifères (cellules provenant des ovaires de hamster chinois) à l'intérieur desquelles le gène de l'interféron bêta humain a été introduit. La séquence d'acides aminés de l'interféron bêta-1a est identique à celle de l'interféron bêta humain naturel.

Selon la norme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'interféron bêta naturel, fibroblaste humain (Gb-23-902-531), AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN possèdent une activité spécifique équivalant à environ 200 millions d'unités internationales (UI) d'activité antivirale par mg; 30 µg d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN équivalent donc à 6 millions d'UI d'activité antivirale.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) doivent être utilisés sous la surveillance d'un médecin. La première injection doit être donnée sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

On doit transmettre l'information suivante aux patients :

- Effets indésirables les plus fréquents de l'administration d'un interféron bêta, y compris symptômes du syndrome pseudogrippal (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces symptômes sont généralement plus marqués en début de traitement, mais leur fréquence et leur intensité diminuent au fil du traitement. L'augmentation graduelle de la dose lors de l'instauration du traitement a réduit l'intensité et la fréquence des symptômes pseudogrippaux chez des sujets volontaires en santé (voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'utilisation concomitante d'analgésiques ou d'antipyrétiques pourrait également aider à limiter les symptômes pseudogrippaux.
- *Ne pas* arrêter ni modifier leur traitement sauf sur avis du médecin.
- Signaler tout symptôme de dépression ou toute idée suicidaire.
- Il y a risque de diminution de la numération globulaire, notamment des leucocytes et des plaquettes, et nécessité d'épreuves de laboratoire périodiques. Les patients doivent signaler sans délai tout symptôme clinique associé à un nombre anormal de globules sanguins, après quoi l'on procédera aux épreuves de laboratoire conformément aux normes médicales actuelles. Chez les patients montrant des signes de myélosuppression, la surveillance de l'hémogramme, de la formule leucocytaire et de la numération plaquettaire peut devoir être plus intensive.
- Il pourrait y avoir risque d'atteinte hépatique pendant le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et nécessité d'épreuves de laboratoire fréquentes. Les patients doivent être informés des symptômes évoquant un trouble hépatique, comme une diminution de l'appétit accompagnée de nausées et de vomissements et un ictère, et de la nécessité de communiquer immédiatement avec leur médecin si ces symptômes surviennent.
- On doit prévenir les patients de signaler tout symptôme thyroïdien (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie). L'exploration de la fonction thyroïdienne doit être réalisée conformément aux normes médicales actuelles.
- Les femmes doivent être informées du risque d'avortement associé au traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et de la nécessité d'avoir recours à une méthode contraceptive. Si la patiente prévoit tenter de concevoir un enfant, il faut lui conseiller d'aborder auprès de son médecin les risques et avantages possibles de la poursuite du traitement. On ignore si les interférons ont un effet sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
- Lorsqu'un médecin établit qu'AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN peuvent être employés en externe, les personnes qui seront chargées d'administrer AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN doivent recevoir des instructions précises sur la façon d'injecter le produit, en plus de revoir les principes de la technique d'injection (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)). S'il est prévu que le patient s'auto-administrera le produit, on doit évaluer sa capacité physique de s'auto-injecter le produit par voie i.m. Si les injections se font à domicile, la première doit être faite sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent. Le patient doit utiliser un contenant à l'épreuve des perforations pour y jeter les aiguilles, les seringues et les auto-injecteurs. Le patient doit être informé de la façon et de l'importance de jeter les aiguilles, les seringues et les auto-injecteurs dans un endroit sûr et savoir qu'il ne doit pas les réutiliser.
- Les patients qui prennent AVONEX^{MC} à raison de 60 µg par voie i.m. une fois par semaine et qui sont atteints de SEP rémittente présentent des effets secondaires et une tolérance semblables à ceux qui prennent une dose de 30 µg. Les effets secondaires reconnus comme étant associés à l'administration d'interféron (p. ex., syndrome pseudogrippal, asthénie, dépression, céphalées, myalgies, nausées, fièvre, diarrhée, étourdissements et frissons) ont généralement été observés à la même fréquence dans les deux groupes, à l'exception du syndrome pseudogrippal (AVONEX^{MC} à 30 µg contre AVONEX^{MC} à 60 µg : 85 % et 92 %, respectivement).

Cancérogenèse et mutagenèse

Il n'existe pas de données sur la carcinogenèse de l'interféron bêta-1a chez l'animal ou l'humain. L'interféron bêta-1a ne s'est pas révélé mutagène lorsqu'il a fait l'objet du test d'Ames sur bactéries et du test cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains, avec ou sans activation métabolique. Ces tests sont conçus pour déceler les agents qui interagissent directement avec l'ADN cellulaire et peuvent l'altérer. L'interféron bêta-1a est une protéine glycosylée qui ne se lie pas directement à l'ADN.

Cardiovasculaire

On doit surveiller étroitement les patients présentant une cardiopathie, notamment l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque globale (ICG) ou l'arythmie, afin de s'assurer que leur état clinique ne s'aggrave pas au début du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN ni au fil du traitement. Ni AVONEX^{MC} PS ni AVONEX^{MC} PEN n'entraînent de toxicité cardiaque directe manifeste, mais pendant le programme de pharmacovigilance, des cas non fréquents d'ICG, de myocardiopathie et de myocardiopathie accompagnée d'ICG ont été signalés chez des patients que l'on ne savait pas prédisposés à ces événements ou à d'autres causes connues. Dans de rares cas, ces complications ont été liées de façon temporelle à l'administration d'AVONEX^{MC} et sont réapparues lorsque le traitement a repris chez des patients que l'on savait prédisposés à ces troubles.

Endocrinien/métabolisme

On a observé que d'autres interférons ralentissent le métabolisme des médicaments par suite de leur action sur les oxydases du cytochrome P450. On n'a pas réalisé d'études formelles sur le métabolisme hépatique des médicaments avec AVONEX^{MC} PS ni avec AVONEX^{MC} PEN chez l'humain. Les microsomes hépatiques isolés chez des singes rhésus traités par AVONEX^{MC} ont démontré qu'AVONEX^{MC} n'influe pas sur l'activité métabolique des enzymes du cytochrome P450 hépatique.

Hématologique

Diminution de la numération globulaire dans le sang périphérique :

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé une diminution de la numération globulaire dans le sang périphérique, toutes lignées cellulaires confondues, y compris une pancytopénie et une thrombocytopénie (très rares) (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez certains patients, la thrombocytopénie se définissait par un minimum inférieur à 10 000/mL. Certaines anomalies sont réapparues lorsque le traitement a repris. Le médecin doit être à l'affût des signes de ces troubles (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Microangiopathie thrombotique (MAT) :

Des cas de microangiopathie thrombotique sous forme de purpura thrombotique thrombopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients utilisant des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été signalés à divers moments au cours du traitement et pourraient survenir plusieurs semaines et même plusieurs années après l'instauration du traitement par l'interféron bêta. Les premiers signes cliniques comprennent une thrombopénie, l'apparition d'une hypertension artérielle, une fièvre, des symptômes relevant du système nerveux central (tels que la confusion et la parésie) et une altération de la fonction rénale. Si des signes cliniques d'une MAT apparaissent, il est recommandé de faire vérifier la fonction rénale, ainsi que la numération plaquettaire, les taux sériques de lactate-déshydrogénase (LDH) et la présence de schizocytes (fragmentation des érythrocytes) dans un frottis sanguin présentant une réaction négative

au test à l'antiglobuline. Il faut traiter sans tarder tout cas de PTT ou de SHU et il est recommandé de cesser le traitement par AVONEX^{MC} immédiatement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme d'autres interférons bêta, AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN peuvent causer une atteinte hépatique grave (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des lésions hépatiques, notamment une élévation des taux d'enzymes hépatiques et une hépatite, ainsi qu'une hépatite auto-immune – dont quelques-unes étaient graves – (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire) ont été signalées après la commercialisation du produit. Chez certains patients, la reprise du traitement par AVONEX^{MC} a de nouveau entraîné une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques. Dans quelques cas, ces troubles se sont produits en présence d'autres médicaments comportant un risque d'atteinte hépatique. Le risque d'effets additifs découlant de l'association de plusieurs médicaments ou d'autres substances hépatotoxiques (p. ex., l'alcool) n'a pas été déterminé.

On a signalé des cas d'insuffisance hépatique après la commercialisation de l'interféron bêta-1a, γ compris de très rares cas avec AVONEX^{MC}.

On doit surveiller l'apparition de signes d'atteinte hépatique (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire) et faire preuve de prudence lorsque AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN est administré en association avec d'autres médicaments comportant un risque d'atteinte hépatique.

Immunitaire

Comme c'est le cas pour d'autres interférons, des troubles auto-immuns touchant de multiples organes cibles ont été signalés après la commercialisation du produit, notamment une thrombocytopénie idiopathique, une hyperthyroïdie et une hypothyroïdie. De même, de rares cas d'hépatite auto-immune ont été signalés. Le médecin doit être à l'affût des signes de ces troubles (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire) et amorcer un traitement approprié au besoin.

La présence d'anticorps neutralisants a été signalée chez seulement 2 à 6 % des patients traités par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN. Bien que l'on ignore l'importance clinique exacte de ces anticorps, il est ressorti de nombreuses études publiées que la formation d'anticorps neutralisants sous l'effet du traitement par un interféron bêta exerce un effet sur l'efficacité clinique, les résultats des examens par IRM et l'induction des marqueurs biologiques.

Neurologique

Crises convulsives :

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à des patients présentant un trouble convulsif préexistant. Dans deux études contrôlées par placebo sur la SEP, quatre patients traités par AVONEX^{MC} ont eu des crises convulsives, tandis que les patients recevant le placebo n'en ont eu aucune. De ces quatre patients, trois n'avaient aucun antécédent de crises convulsives. On ne sait pas si ces manifestations découlaient de la SEP seule, des effets d'AVONEX^{MC} ou d'une combinaison des deux. Chez les patients n'ayant pas d'antécédents de troubles convulsifs, mais subissant des crises convulsives au cours du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, on doit déterminer l'origine des crises et instaurer un traitement anticonvulsivant approprié avant d'envisager la reprise du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN. On ne connaît pas les effets de l'administration d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN sur le traitement médical des patients souffrant d'un trouble convulsif.

Dépression et suicide :

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN doivent être utilisés avec prudence chez les patients déprimés. On a signalé des cas de dépression et de suicide chez les patients recevant d'autres interférons. Il est admis que la dépression et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de SEP. L'existence d'un lien entre, d'une part, l'emploi d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN et, d'autre part, l'apparition d'une dépression ou d'idées suicidaires, ou les deux, n'a pas été établie. L'incidence de la dépression était la même chez les patients du groupe placebo et chez ceux du groupe AVONEX^{MC} dans l'étude contrôlée par placebo sur la SEP rémittente. Dans le cadre de l'étude où AVONEX^{MC} était administré à des patients ayant subi un épisode de démyélinisation unique, les patients recevant AVONEX^{MC} étaient plus susceptibles de souffrir de dépression que les patients recevant un placebo ($p = 0,05$). On a noté des tendances suicidaires chez un sujet du groupe placebo, mais aucune tentative de suicide n'a été signalée. On doit conseiller aux patients traités par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN de signaler dans les plus brefs délais tout symptôme de dépression ou toute idée suicidaire à leur médecin traitant. Dans l'éventualité où le patient manifesterait une dépression, on doit envisager de prescrire un antidépresseur ou de mettre fin au traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'interféron bêta sur la fertilité de femmes en bonne santé ou atteintes de SEP. On ignore si AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN peuvent altérer la capacité de reproduction chez l'humain.

• Fonction sexuelle

Des anomalies menstruelles ont été observées chez des guenons à qui l'on administrait l'interféron bêta à 100 fois la dose hebdomadaire recommandée chez l'humain (d'après une comparaison de la surface corporelle). L'anovulation et une baisse du taux sérique de progestérone ont également été notées temporairement chez certains animaux. Ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Chez la guenon, l'administration de l'interféron bêta au double de la dose hebdomadaire recommandée chez l'humain (d'après une comparaison de la surface corporelle) n'a eu aucun effet sur la durée des cycles ni sur l'ovulation.

On ignore s'il est approprié d'extrapoler les doses utilisées chez l'animal aux doses utilisées chez l'humain. Dans l'étude contrôlée par placebo, 6 % des patientes recevant un placebo et 5 % des patientes recevant AVONEX^{MC} ont eu des troubles menstruels. Si une anomalie menstruelle survient chez l'humain, on ignore pendant combien de temps elle persistera après le traitement.

- **Risque tératogène**

En raison de données contradictoires, l'existence ou l'absence d'effets tératogènes associés au médicament AVONEX^{MC} reste à élucider (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, Femmes enceintes).

Sensibilité/résistance

L'anaphylaxie est une complication rare du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN. Les autres réactions allergiques signalées sont la dyspnée, l'œdème orolingual, les éruptions cutanées et l'urticaire (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Surveillance et tests de laboratoire

L'utilisation des interférons est associée à des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Pendant les études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de SEP, on évaluait la fonction hépatique au moins tous les six mois. Il est recommandé d'explorer la fonction hépatique et notamment de mesurer le taux d'ALT au départ, puis une fois par mois jusqu'au sixième mois et tous les six mois par la suite. Le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN doit être amorcé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles hépatiques importants, chez les patients montrant des signes cliniques de maladie hépatique évolutive, de consommation excessive d'alcool ou d'élévation du taux d'ALT (> 2,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et chez les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments comportant un risque d'atteinte hépatique. Chez ces patients, il pourrait être souhaitable de doser les enzymes hépatiques plus souvent. On doit envisager l'abandon ou l'interruption du traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN si le taux d'ALT excède cinq fois la LSN. On doit mettre fin au traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN si un ictère ou d'autres symptômes cliniques d'un trouble hépatique surviennent. En plus des épreuves de laboratoire normalement nécessaires à la surveillance des patients atteints de SEP et du dosage des enzymes hépatiques (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Hépatique/biliaire/pancréatique), on recommande d'effectuer un hémogramme, une formule leucocytaire, une numération plaquettaire et une évaluation de la chimie sanguine pendant le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Hématologique et 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces épreuves doivent être réalisées au départ, après un, trois et six mois, de même que tous les six mois par la suite. Chez les patients montrant des signes de myélosuppression, une surveillance plus intensive de l'hémogramme, de la formule leucocytaire et de la numération plaquettaire peut s'imposer.

Il peut arriver, à l'occasion, que les patients traités par un interféron bêta présentent de nouveaux troubles thyroïdiens, ou que les troubles existants s'aggravent. Il convient donc de procéder à des épreuves de la thyroïde au départ et tous les six mois par la suite. Si les résultats sont anormaux, ou si le patient présente des antécédents de troubles thyroïdiens, on instituera tout traitement nécessaire ou on procédera à des épreuves plus fréquentes, selon les besoins cliniques.

Peau

Des réaction au point d'injection, notamment la nécrose

Depuis la commercialisation du médicament, des réactions au point d'injection, notamment des cas d'abcès, de cellulite et de nécrose au point d'injection ont été signalés (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Certains cas ont nécessité une hospitalisation pour un drainage chirurgical et une antibiothérapie intraveineuse. On doit informer le patient de la nécessité d'une rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de réaction au point d'injection, notamment la nécrose. Il faut conseiller aux patients d'éviter d'injecter le médicament dans une partie qui semble anormale et de consulter leur médecin s'ils présentent des lésions au point d'injection qui ne disparaissent pas après quelques jours, car il faudra peut-être décider d'interrompre le traitement par AVONEX^{MC} jusqu'à ce que la peau soit cicatrisée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes :

Le nombre de femmes enceintes dans les essais cliniques était limité : < 1000 grossesses

Aucune étude comparative rigoureuse n'a évalué un traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN chez la femme enceinte. Il faut éviter d'administrer AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN en présence d'une grossesse confirmée, à moins que le traitement soit clairement nécessaire.

Lors d'une étude européenne fondée sur un registre, les chercheurs ont recueilli les données concernant 948 grossesses prospectives chez des femmes dont la sclérose en plaques avait été traitée avec l'un des cinq médicaments à base d'interféron bêta répertoriés. La fréquence cumulative des cas d'issue défavorable de la grossesse concordait avec les taux de référence publiés dans la littérature médicale.

Les données tirées d'un registre de grossesses prospectives portant sur 302 patientes atteintes de SEP et ayant été exposées à AVONEX^{MC} aux États-Unis ont révélé une incidence accrue d'anomalies congénitales majeures par rapport à une population de référence. D'après les données d'une étude rétrospective fondée sur des registres établis en Suède et en Finlande, l'exposition à des médicaments de la classe des interférons bêta au début de la grossesse n'a pas augmenté le risque d'anomalies congénitales majeures. Compte tenu de ces données opposées, l'existence ou l'absence d'effets tératogènes associés au médicament AVONEX^{MC} reste à élucider.

On ne connaît pas la durée précise de l'exposition pendant le premier trimestre chez les femmes incluses dans les études décrites ci-dessus, puisque lors de la collecte des données, l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée ou fortement déconseillée pendant la grossesse. Le traitement a donc été interrompu dès la détection ou confirmation d'une grossesse. Le nombre de cas d'exposition pendant les deuxième et troisième trimestres étant trop limité, il est impossible de déterminer si cette exposition a un effet sur la santé de la mère ou du fœtus.

La toxicité d'AVONEX^{MC} PS et d'AVONEX^{MC} PEN pour la fonction de reproduction a été étudiée chez l'animal. Chez des guenons gravides à qui l'on administrait AVONEX^{MC} à raison de 100 fois la dose hebdomadaire recommandée chez l'humain (d'après une comparaison de la surface corporelle), on n'a pas signalé d'effet tératogène sur le développement du fœtus. L'action abortive est devenue manifeste

après l'administration de trois à cinq de ces doses très élevées. Ces effets concordent avec les effets abortifs d'autres interférons de type I.

Les données disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'évaluer le risque d'avortement spontané chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude n'a été effectuée concernant l'emploi d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN pendant l'allaitement. La littérature médicale actuelle renferme peu d'information sur le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel humain, mais d'après ces données limitées, la quantité d'interféron bêta-1a excrétée dans le lait maternel humain serait faible. On ne peut exclure la possibilité d'un risque pour le nourrisson.

Il faudra peser les avantages et les risques possibles de l'allaitement contre la nécessité médicale du traitement de la patiente avec l'interféron bêta-1a.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur AVONEX^{MC} ne comptaient pas suffisamment de patients de plus de 65 ans pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les cinq effets indésirables le plus souvent associés ($p < 0,075$) au traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) étaient les symptômes pseudogrippaux (par ailleurs non précisés), les myalgies, la fièvre, les frissons et l'asthénie. L'incidence de ces cinq effets indésirables a diminué au fil du traitement.

Dans l'étude contrôlée par placebo regroupant des patients atteints d'une SEP rémittente, l'un des patients du groupe placebo a tenté de se suicider, alors qu'aucun patient du groupe AVONEX^{MC} n'a fait pareille tentative. L'incidence de la dépression était égale dans les deux groupes de l'étude. Cependant, comme des signes de dépression et des suicides ont été signalés avec d'autres interférons, AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN doivent être employés avec prudence chez les patients déprimés (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Quatre patients traités par AVONEX^{MC} ont présenté des crises convulsives, comparativement à aucun patient du groupe placebo. De ces quatre patients, trois n'avaient aucun antécédent de crises convulsives. On ne sait pas si ces manifestations découlaient de la SEP seule, des effets d'AVONEX^{MC} ou d'une combinaison des deux (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans l'étude menée auprès de patients ayant présenté un épisode de démyélinisation unique, les effets indésirables survenus le plus souvent au cours des six premiers mois de traitement par AVONEX^{MC} ($p \leq 0,05$) étaient le syndrome pseudogrippal (39 % pour AVONEX^{MC}, 22 % pour le placebo), la fièvre (17 % pour AVONEX^{MC}, 6 % pour le placebo) et les frissons (17 % pour AVONEX^{MC}, 3 % pour le placebo).

Une proportion plus forte de patients traités par AVONEX^{MC} (20 %) que de patients ayant reçu un placebo (13 %) ont souffert de dépression ($p = 0,05$) (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les patients qui prenaient AVONEX^{MC} à raison de 60 µg par voie i.m. une fois par semaine et qui étaient atteints de SEP rémittente ont présenté des effets indésirables et une tolérance semblables à ceux des patients qui prenaient une dose de 30 µg. Les effets indésirables qu'on sait associés à l'interféron (p. ex., syndrome pseudogrippal, asthénie, dépression, céphalées, myalgies, nausées, fièvre, diarrhée, étourdissements et frissons) ont généralement été observés à une fréquence semblable dans les deux groupes, à l'exception du syndrome pseudogrippal (AVONEX^{MC} à 30 µg contre AVONEX^{MC} à 60 µg : 85 % et 92 %, respectivement).

On a observé des effets indésirables graves chez 52 % des patients qui ont pris la dose de 30 µg et chez 45 % de ceux qui ont pris la dose de 60 µg. L'incidence des effets indésirables graves était semblable dans les deux groupes de traitement, à l'exception des lésions accidentelles, qui sont survenues plus souvent dans le groupe sous la dose de 30 µg (30 µg contre 60 µg : 4 % et 1 %, respectivement). Globalement, le profil d'innocuité d'AVONEX^{MC} à 60 µg semble comparable à celui d'AVONEX^{MC} à 30 µg chez les sujets atteints d'une SEP rémittente.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Sclérose en plaques rémittente : Les données sur l'innocuité d'AVONEX^{MC} chez les patients atteints de SEP rémittente s'appuient sur les résultats de l'étude contrôlée par placebo et à répartition aléatoire au cours de laquelle 158 patients ont reçu un traitement par AVONEX^{MC} pendant une période maximale de deux ans (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Épisode de démyélinisation unique : Les effets indésirables observés dans l'étude contrôlée par placebo qui a été réalisée chez des patients ayant subi un épisode de démyélinisation unique étaient semblables aux effets indésirables observés dans l'étude contrôlée par placebo réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente. Lorsque les sujets de cette étude ($n = 193$) ont commencé à recevoir le traitement par AVONEX^{MC}, ils recevaient également la prednisone par voie orale, laquelle servait au traitement du premier épisode de démyélinisation.

Le [Tableau 3](#) est une liste d'effets indésirables et de certaines anomalies biologiques signalés chez 2 % ou plus des 158 patients présentant une SEP rémittente qui recevaient 30 µg d'AVONEX^{MC} une fois par semaine, par voie i.m. Les effets indésirables signalés ont été classés à l'aide du glossaire standard COSTART. Les effets décrits en termes tellement généraux qu'ils ne donnaient aucune information ou ceux qui étaient plus courants chez les patients recevant le placebo ont été exclus.

Tableau 3 – Effets indésirables et certaines anomalies biologiques signalés dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo sur la SEP rémittente

	Placebo n = 143 (%)	AVONEX^{MC} n = 158 (%)
Corps entier		
Céphalées	57	67
Symptômes pseudogrippaux (par ailleurs non précisés)*	40	61
Douleurs	20	24
Fièvre*	13	23
Asthénie	13	21
Frissons*	7	21
Infection	6	11
Douleurs abdominales	6	9
Douleurs thoraciques	4	6
Réactions au point d'injection	1	4
Malaises	3	4
Inflammation au point d'injection	0	3
Réaction d'hypersensibilité	0	3
Kyste ovarien	0	3
Ecchymose au point d'injection	1	2
Appareil cardiovasculaire		
Syncope	2	4
Vasodilatation	1	4
Appareil digestif		
Nausées	23	33
Diarrhée	10	16
Dyspepsie	7	11
Anorexie	6	7
Systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie*	3	8
Éosinophiles ≥ 10 %	4	5
Hématocrite (%) ≤ 32 (femmes) ou ≤ 37 (hommes)	1	3
Troubles métaboliques et nutritionnels		
SGOT ≥ 3 x LSN	1	3
Appareil locomoteur		
Myalgies*	15	34
Arthralgies	5	9
Système nerveux		
Troubles du sommeil	16	19
Étourdissements	13	15
Spasmes musculaires	6	7
Tendances suicidaires	1	4
Crises convulsives	0	3
Troubles de la parole	0	3
Ataxie	0	2
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	28	31
Sinusite	17	18

	Placebo n = 143 (%)	AVONEX^{MC} n = 158 (%)
Dyspnée	3	6
Peau et annexes cutanées		
Urticaire	2	5
Alopécie	1	4
Nævus	0	3
Zona	2	3
Herpès	1	2
Organes sensoriels		
Otite moyenne	5	6
Baisse de l'acuité auditive	0	3
Appareil génito-urinaire		
Vaginite	2	4

* Lien significatif avec le traitement par AVONEX^{MC} ($p \leq 0,05$).

Autres maladies : AVONEX^{MC} a également été évalué chez 290 patients atteints de troubles autres que la SEP. La majorité de ces patients ont été recrutés pour participer à des études visant à évaluer AVONEX^{MC} dans le traitement d'hépatites virales B et C chroniques; les doses à l'étude variaient alors entre 15 et 75 µg et étaient administrées par voie sous-cutanée (s.c.) trois fois par semaine pendant un maximum de six mois. L'incidence des effets indésirables courants dans le cadre de ces études était généralement semblable à celle que l'on a observée dans l'étude contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints de SEP. Lors des études ne portant pas sur la SEP, on a observé une inflammation au point d'injection s.c. chez 52 % des patients traités. En revanche, l'inflammation au point d'injection n'a été signalée que chez 3 % des patients atteints de SEP et recevant un traitement par 30 µg d'AVONEX^{MC} administré par voie i.m. Les injections s.c. ont également été associées aux réactions localisées suivantes au point d'injection : nécrose, atrophie, œdème et hémorragie. Aucune des réactions précédentes n'a été observée chez les patients atteints de SEP participant à l'étude contrôlée par placebo sur la SEP rémittente.

On a constaté que l'innocuité et l'immunogénicité d'AVONEX^{MC} PS et d'AVONEX^{MC} PEN étaient comparables à ce que l'on a signalé par suite de l'utilisation d'AVONEX^{MC} dans les essais cliniques et la pratique. Dans l'essai qui a porté sur l'innocuité et l'immunogénicité de la préparation liquide (AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN), trois des cinq effets indésirables dont l'incidence était supérieure à 20 % [(syndrome grippal : 134 (88 %); céphalées : 69 (45 %); asthénie : 40 (26 %)] étaient attribuables au syndrome pseudogrippal associé au traitement par l'interféron. On a observé des paresthésies chez 33 (22 %) patients et une poussée de SEP, phénomène inhérent à la SEP rémittente, chez 50 (33 %) patients. On a aussi noté de la dépression, qui, on le sait, est associée à la SEP et peut-être aussi au traitement par l'interféron, chez 23 (15 %) patients. On n'a signalé aucune tentative de suicide ni tendance suicidaire dans cette étude. L'incidence de la dépression dans cette étude est semblable à ce que l'on a observé dans les groupes traités par AVONEX^{MC} dans les essais cliniques (15 %). Enfin, 25 % des sujets (38/153) ont présenté un effet indésirable au point d'injection, les plus fréquents étant les ecchymoses (12 %) et la douleur (11 %), ce qui est semblable à ce que l'on avait constaté dans les études cliniques antérieures sur AVONEX^{MC}. On n'a constaté aucun résultat anormal inattendu dans les analyses de laboratoire. De légers changements en dehors des valeurs normales ont été constatés, l'incidence étant semblable à ce que l'on avait observé avec AVONEX^{MC}.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions allergiques ainsi qu'une baisse de la numération globulaire dans le sang périphérique ont été signalées chez des patients recevant AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN. Des crises convulsives, des effets indésirables cardiovasculaires et des troubles auto-immuns ont également été associés à l'utilisation d'AVONEX^{MC} (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des cas de lupus érythémateux d'origine médicamenteuse ont été signalés pendant l'utilisation d'un interféron.

Les autres manifestations observées au cours de l'évaluation précédant et suivant la commercialisation d'AVONEX^{MC} administré par voie s.c. ou i.m. sont énumérées ci-après. Étant donné que la plupart d'entre elles ont été observées dans le cadre d'études ouvertes et non comparatives ou du programme de pharmacovigilance, le lien entre AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et leur survenue ne peut être établi hors de tout doute.

Corps entier : abcès, ascite, cellulite, céphalée secondaire à une sinusite, fibrose au point d'injection, frissons, hernie, hypersensibilité au point d'injection, lipome, nécrose au point d'injection, néoplasie, odontalgie, œdème facial, réaction au point d'injection (y compris douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite), réaction de photosensibilité, septicémie, tachycardie.

Cardiovasculaire : angiome stellaire, arrêt cardiaque, artérite, arythmie, embolie pulmonaire, hémorragie, hypotension, hypotension orthostatique, insuffisance cardiaque globale, ischémie périphérique, palpitations, péricardite, tachycardie, télangiectasies, troubles vasculaires, trouble vasculaire périphérique.

Digestif : abcès périodontique, affections de la langue, anomalies dans les résultats de l'exploration hépatique, augmentation de l'appétit, cholécystopathie, colite, constipation, diverticulite, gastrite, gingivite, hémorragie digestive, hépatite, hépatome, hépatomégalie, obstruction intestinale, perforation intestinale, périodontite, présence de sang dans les fèces, proctite, saignement des gencives, soif, vomissements, xérostomie.

Système endocrinien : hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

Systèmes sanguin et lymphatique : adénopathies, augmentation du temps de coagulation, ecchymoses, pétéchie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : cicatrisation anormale, déshydratation, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie.

Locomoteur : arthrite, douleur osseuse, myasthénie, ostéonécrose, synovite.

Système nerveux : amnésie, anxiété, asthénie grave transitoire, augmentation de la libido, démarche anormale, confusion, dépersonnalisation, hyperesthésie, hypertonie, labilité émotionnelle, maladresse, névrose, paralysie de Bell, paralysie faciale, paresthésies, pharmacodépendance, psychose.

Appareil rénal : Syndrome néphrotique : On a signalé chez des patients utilisant des produits à base d'interféron bêta des cas de syndrome néphrotique, où les néphropathies sous-jacentes comprenaient une hyalinose segmentaire et focale (HSF) avec collapsus, un syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant ou SNI (aussi appelé néphropathie à lésions glomérulaires minimes), une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) et une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM).

Les cas signalés étaient survenus à divers moments pendant le traitement et de tels cas pourraient survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de prévoir des examens de suivi périodiques pour surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme précurseur tel que l'œdème, la protéinurie ou l'altération de la fonction rénale, particulièrement chez les patients présentant un risque accru de néphropathie. Advenant la survenue d'un syndrome néphrotique, il faut le traiter sans tarder et il faudra envisager l'arrêt du traitement par AVONEX^{MC}.

Appareil génital et troubles mammaires : métrorragie, ménorragie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : emphysème, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, laryngite, œdème pharyngien, pneumonie; des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été signalés chez des patients utilisant des produits à base d'interféron bêta.

Peau et annexes cutanées : ampoules, carcinome basocellulaire, coloration de la peau dermatite de contact, éruption cutanée (y compris éruption vésiculaire), érythème, furonculose, nævus, peau moite et froide, prurit, prurit génital, séborrhée, ulcère cutané.

Organes sensoriels : conjonctivite, corps flottants du vitré, douleur oculaire, labyrinthite, otalgie, vision anormale.

Appareil génito-urinaire : atteintes péniennes, atteintes testiculaires, douleur au rein, douleur urétrale, dysurie, épидидymite, fibroadénose mammaire, fibromes, gynécomastie, hématurie, hémorragie postménopausique, hémorragies vaginales, incontinence urinaire, leucorrhée, maladie de La Peyronie, masse au sein, ménopause, miction impérieuse, néphrolithiase, nycturie, polyurie, pyélonéphrite, rétention urinaire, salpingite aiguë, transformation fibrokystique du sein, troubles prostatiques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses. Dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo, des corticostéroïdes ou la corticotrophine (ACTH) ont été administrés pour traiter les poussées chez certains patients recevant AVONEX^{MC}. En outre, certains patients traités par AVONEX^{MC} ont également reçu un antidépresseur et (ou) un contraceptif oral. Aucun effet indésirable inattendu n'a été associé à l'administration concomitante de ces traitements.

9.4 Interactions médicament-médicament

Comme c'est le cas pour tous les interférons, il est nécessaire de bien surveiller les patients lorsque AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN est administré en association avec un agent myélosuppresseur.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les interférons constituent une famille de protéines et glycoprotéines naturelles produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. L'interféron bêta, l'un des membres de cette famille, est produit par différents types de cellules, y compris les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et l'interféron bêta-1a sont glycosylés de la

même façon. On sait que la glycosylation d'autres protéines influe sur leur stabilité, leur activité, leur biodistribution et leur demi-vie dans le sang. La glycosylation d'autres protéines a également pour effet de diminuer l'agrégation des protéines. On croit que les agrégats de protéines jouent un rôle dans l'immunogénicité des protéines recombinantes. Il a été établi que les formes agglomérées d'interféron bêta présentent un degré d'activité spécifique inférieur à celui des formes monomères (non agglomérées).

Les interférons sont des cytokines qui agissent comme médiateurs de l'activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice en réponse à une infection virale ou à d'autres inducteurs biologiques. Trois grandes classes d'interféron ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les interférons alpha et bêta représentent la classe des interférons de type I, tandis que l'interféron gamma est un interféron de type II. Les activités biologiques respectives de ces types d'interféron se chevauchent, mais elles demeurent complètement distinctes.

L'interféron bêta exerce ses effets biologiques en se fixant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Ce phénomène de fixation donne lieu à une cascade complexe de manifestations intracellulaires menant à l'expression de nombreux produits géniques et marqueurs de gène induits par l'interféron. Ce sont, entre autres, la 2', 5'-oligoadénylate-synthétase, la β 2-microglobuline et la néoptérine. Ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les fractions cellulaires du sang prélevé chez des patients traités par AVONEX^{MC} (interféron bêta-1a).

Les mécanismes et les protéines spécifiques induits par l'interféron par l'intermédiaire desquels AVONEX^{MC} exerce son action dans la sclérose en plaques n'ont pas été entièrement élucidés. Pour arriver à comprendre le mode d'action d'AVONEX^{MC}, on a réalisé des études afin d'établir l'effet d'une injection d'AVONEX^{MC} par voie intramusculaire sur les concentrations d'interleukine 10 (IL-10), cytokine immunosuppressive, dans le sérum et le liquide céphalorachidien (LCR) de patients traités. L'IL-10, ou facteur d'inhibition de la synthèse de la cytokine, est un immunosuppresseur puissant de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN- γ), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α ou cachectine), l'interleukine 1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale bêta (TNF- β) et l'interleukine 6 (IL-6), lesquels sont sécrétés par les lymphocytes T auxiliaires (Th1) et les macrophages. On a observé des concentrations sériques élevées d'IL-10 à la suite d'une injection d'AVONEX^{MC} par voie i.m., à partir de 48 heures après l'injection et pendant au moins 7 jours. De la même façon, dans le cadre de l'étude de phase III, les concentrations d'IL-10 dans le LCR étaient nettement plus élevées chez les patients traités par AVONEX^{MC} que chez ceux qui recevaient un placebo. Les concentrations d'IL-10 dans le LCR correspondaient à une réponse clinique favorable au traitement par AVONEX^{MC}.

La régulation positive de l'IL-10 constitue un mode d'action possible de l'interféron bêta dans la SEP rémittente. Il a été démontré que l'IL-10 réduit le nombre de poussées dans les formes aiguës et chroniques de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) rémittente, modèle animal apparenté à la SEP. Toutefois, aucun lien n'a été établi entre les concentrations absolues d'IL-10 et l'issue clinique de la SEP.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez l'humain

La pharmacocinétique de l'interféron bêta-1a chez les patients souffrant de SEP n'a pas été évaluée. On a étudié les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique d'AVONEX^{MC} (interféron bêta-1a) chez des sujets en bonne santé après l'administration de doses de 30 à 75 μ g. Les concentrations sériques d'interféron bêta-1a, mesurées par l'activité antivirale, sont légèrement supérieures aux limites

décelables après l'administration par voie i.m. d'une dose de 30 µg et augmentent dans le cas de doses plus importantes.

Après l'administration d'une dose par voie i.m., les concentrations sériques d'interféron bêta-1a atteignent généralement un maximum en trois à 15 heures, puis déclinent à un rythme correspondant à une demi-vie d'élimination de 10 heures.

Les marqueurs de la réponse biologique (p. ex., la néoptérine et la β_2 -microglobuline) sont induits par l'interféron bêta-1a après l'administration parentérale de doses de 15 à 75 µg chez des sujets en bonne santé et chez des patients traités. Les concentrations des marqueurs de la réponse biologique augmentent dans les 12 heures suivant l'administration et demeurent élevées pendant au moins quatre jours. On observe généralement les concentrations maximales des marqueurs de la réponse biologique 48 heures après l'administration. On ne connaît pas la relation entre les concentrations sériques d'interféron bêta-1a ou les concentrations de ces marqueurs de la réponse biologique induits et les mécanismes par lesquels l'interféron bêta-1a agit sur la SEP.

On a déterminé les paramètres pharmacocinétiques d'AVONEX^{MC} administré par voie i.m. à raison d'une fois par semaine sous sa forme habituelle de poudre lyophilisée reconstituée par rapport à la solution ne renfermant pas de sérumalbumine humaine, dans un essai clinique croisé à répartition aléatoire, à simple insu et à dose unique mené auprès de volontaires en bonne santé. Dans un essai de bioéquivalence comparant les préparations liquide et lyophilisée, l'analyse de la variance a montré que la préparation liquide d'AVONEX^{MC} était plus biodisponible que la préparation lyophilisée. Ce fait ne se traduit toutefois pas par des différences cliniques et immunologiques entre les deux préparations (d'après la mesure des anticorps liants et neutralisants contre l'interféron bêta-1a humain). L'étude de pharmacodynamie (néoptérine et β_2 -microglobuline sériques) des deux types de préparation montre que les concentrations ont augmenté aux cours des 24 et 48 premières heures, respectivement, puis ont diminué graduellement après 48 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Il faut conserver AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a) au réfrigérateur à une température variant entre 2 et 8° C. Une fois sorti du réfrigérateur, il faut laisser réchauffer AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à la température ambiante (environ 30 minutes). Ne pas utiliser de sources externes de chaleur, comme l'eau chaude, pour amener AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à la température ambiante. On peut conserver AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) pendant une semaine au maximum. Si ces conditions n'ont pas été respectées, NE PAS UTILISER LE PRODUIT et LE JETER.

Renseignements supplémentaires pour la seringue préremplie AVONEX^{MC} PS et l'auto-injecteur prérempli AVONEX^{MC} PEN :

- Ne pas exposer à des températures élevées.
- Craint le gel.
- Conserver le produit à l'abri de la lumière, dans sa boîte extérieure.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences des autorités locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : interféron bêta-1a (USAN)

Nom chimique : La structure d'acides aminés de l'interféron bêta-1a est la suivante :

Met Ser Tyr Asn Leu Gly Phe Leu Gln 10
Arg Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu 20
Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr 30
Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile 40
Pro Glu Ile Lys Gln Leu Gln Phe 50
Gln Lys Glu Asp Ala Leu Thr Ile Tyr 60
Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe 70
Arg Gln Asp Ser Thr Gly Trp Asn 80
Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Ala Asn 90
Val Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr 100
Val Leu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp 110
Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Leu 120
His Leu Lys Arg Tyr Gly Arg Ile Leu 130
His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His 140
Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile 150
Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu 160
Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

(Des oligosaccharides sont liés à l'azote de l'Asn à la position 80.)

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'interféron bêta-1a est un polypeptide glycosylé composé de 166 acides aminés, dont le poids moléculaire est d'environ 22 500 daltons.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de formes rémittentes de la SEP

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients atteints d'une SEP rémittente (stable ou progressive) Les patients, qui ont été recrutés sur une période de deux ans, ont reçu des injections pendant deux ans et ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude.	AVONEX ^{MC} 30 µg par voie i.m. une fois par semaine	158	36,7	Hommes, femmes
		Placebo	143	36,9	Hommes, femmes

Le protocole de l'étude prévoyait un recrutement échelonné couplé à une date prédéterminée pour la fin de l'étude, d'où un suivi de durée variable. Au total, 144 patients ont été traités par AVONEX^{MC} (interféron bêta-1a) pendant plus d'un an, 115 patients, pendant plus de 18 mois et 82 patients, pendant deux ans.

Tous les patients souffraient d'une SEP confirmée depuis au moins un an et avaient eu au moins deux poussées au cours des trois années précédant leur admission à l'étude (ou une poussée par année si la maladie remontait à moins de trois ans). Au moment de leur admission à l'étude, les sujets n'avaient pas eu de poussée depuis deux mois et avaient une cote EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, échelle étendue d'incapacité de Kurtzke) qui variait entre 1,0 et 3,5. La cote EDSS moyenne se chiffrait au départ à 2,3 dans le groupe placebo et à 2,4 dans le groupe AVONEX^{MC}. Les patients souffrant de SEP chronique progressive étaient exclus de cette étude.

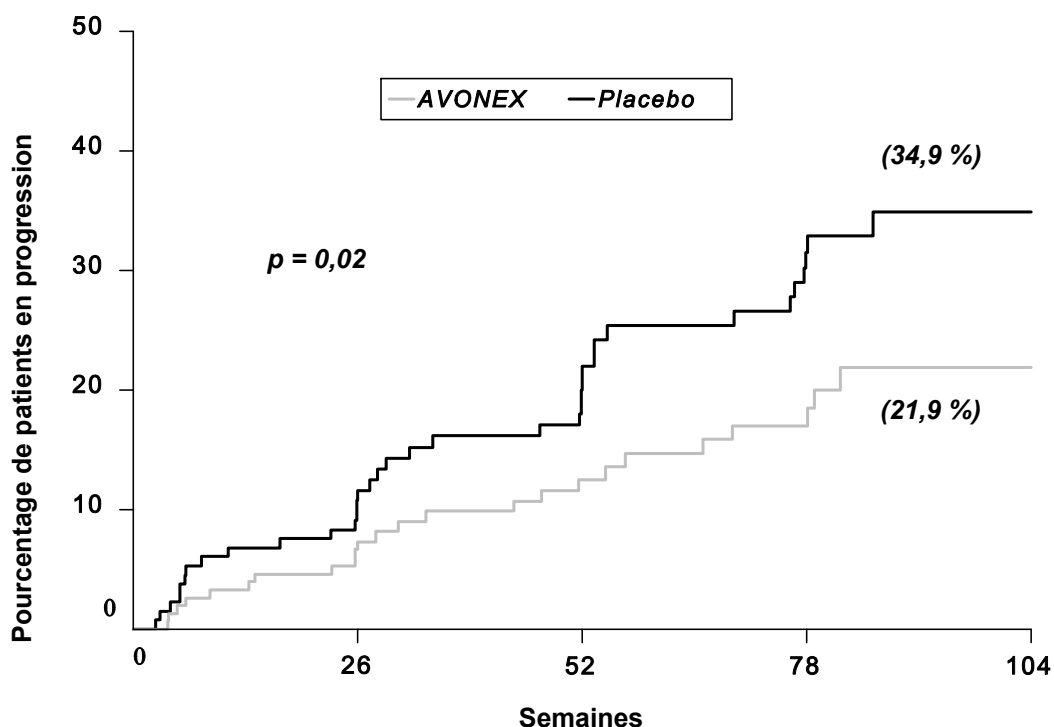
Le paramètre d'évaluation principal était le délai de progression de l'incapacité, lequel était mesuré par une augmentation de la cote EDSS d'au moins 1,0 point qui devait persister pendant au moins six mois. Le critère d'une augmentation persistante pendant six mois a été choisi parce qu'il reflète une incapacité permanente plutôt qu'une incapacité transitoire imputable à une poussée. Des études ont révélé que, parmi les patients dont la progression de la SEP est confirmée après seulement trois mois, 18 % reviennent à la cote EDSS initiale; si le critère est fixé à six mois, seulement 11 % reviennent à la cote initiale.

Les paramètres d'évaluation secondaires étaient notamment la fréquence des poussées et les résultats des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, y compris le nombre et le volume des lésions prenant le gadolinium (Gd⁺) ainsi que le volume des lésions pondérées en T2 (densité de protons). Les autres paramètres d'évaluation secondaires étaient les résultats des tests sur la capacité fonctionnelle des membres supérieurs et inférieurs.

14.2 Résultats de l'étude

Le délai avant la progression soutenue de l'incapacité a été significativement plus long chez les patients traités par AVONEX^{MC} que chez les patients recevant un placebo ($p = 0,02$). Ces données – calculées selon la méthode de Kaplan-Meier – sont illustrées à la Figure 1. L'estimation du pourcentage de patients en progression après deux ans selon la méthode de Kaplan-Meier était de 34,9 % dans le groupe placebo et de 21,9 % dans le groupe AVONEX^{MC}, ce qui indique un ralentissement du processus morbide. Cela représente une réduction de 37 % du risque de progression de l'incapacité chez les patients traités par AVONEX^{MC}, par rapport aux patients recevant un placebo.

Figure 1 – Délai avant la progression soutenue de l'incapacité en fonction de la durée de participation à l'étude (méthode de Kaplan-Meier)



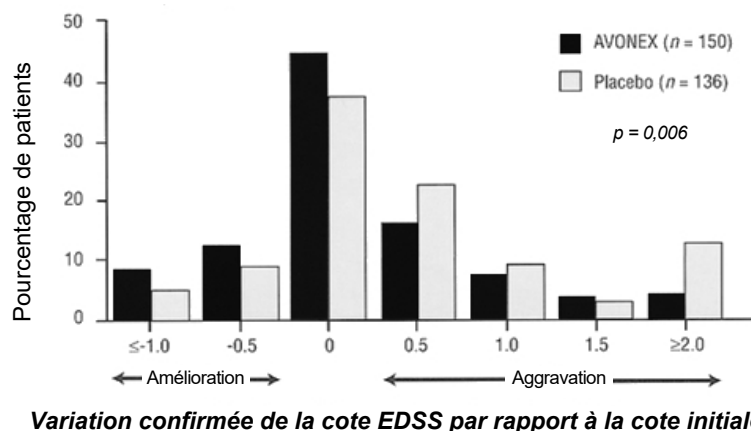
Remarque : La progression de l'incapacité se définit comme une augmentation d'au moins 1,0 point de la cote EDSS qui persiste pendant au moins six mois. La valeur p (0,02) représente la différence statistique entre la distribution globale des deux courbes, et non la différence entre les estimations à un moment donné (p. ex., 34,9 % par rapport à 21,9 % à la semaine 104).

La distribution des variations confirmées de la cote EDSS entre le début de l'étude (valeurs de départ) et la fin de l'étude est illustrée à la [Figure 2](#). On a enregistré une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement quant à la variation confirmée de la cote EDSS chez les patients qui s'étaient présentés à au moins deux visites prévues (136 patients du groupe placebo et 150 du groupe AVONEX^{MC}; $p = 0,006$; voir le [Tableau 5](#)). La variation confirmée de la cote EDSS se définissait comme la différence entre la cote EDSS initiale et l'une des cotes déterminées aux deux dernières visites. D'autres analyses faisant appel à une définition plus stricte de la progression de l'incapacité ont été effectuées. Lorsque le critère d'une variation soutenue de la cote EDSS est passé de six mois à un an, l'avantage significatif en faveur d'AVONEX^{MC} a persisté ($p = 0,002$). Lorsque l'échec du traitement a été défini comme une augmentation d'au moins 2,0 points de la cote EDSS persistant pendant six mois, les échecs se chiffraient à 18,3 % dans le groupe placebo et à 6,1 % dans le groupe AVONEX^{MC}. De plus, un nombre significativement moindre de patients du groupe AVONEX^{MC} ont atteint le seuil d'une cote EDSS de 4,0 (14 % contre 5 %; $p = 0,014$) ou de 6,0 (7 % contre 1 %; $p = 0,028$).

La fréquence des poussées était un paramètre d'évaluation secondaire (voir le [Tableau 5](#)). Le traitement par AVONEX^{MC} a réduit significativement la fréquence des poussées chez les patients qui étaient inscrits à l'étude depuis au moins deux ans : 0,90 dans le groupe placebo par rapport à 0,61 dans le groupe AVONEX^{MC} ($p = 0,002$). Cette différence représente une baisse de 32 % de la fréquence annuelle des poussées. Le pourcentage de patients exempts de poussées se chiffrait à 38 % ($p = 0,03$) dans le groupe AVONEX^{MC}.

De plus, le risque d'avoir trois poussées ou plus était deux fois plus élevé pendant l'étude chez les patients du groupe placebo que chez ceux du groupe AVONEX^{MC} (32 % contre 14 %).

Figure 2 – Variation confirmée de la cote EDSS entre le début et la fin de l'étude



Des clichés d'IRM du cerveau réalisés après administration de Gd et pondérés en T2 (densité de protons) ont été obtenus chez la plupart des patients au départ de même qu'après un et deux ans de traitement. Les lésions Gd⁺ observées sur les clichés d'IRM du cerveau témoignent d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique que l'on croit attribuable à l'inflammation. Chez les patients traités par AVONEX^{MC}, le nombre de lésions Gd⁺ était significativement plus faible après un et deux ans de traitement ($p \leq 0,05$; voir le [Tableau 4](#)). Le nombre moyen de lésions Gd⁺ dans le groupe AVONEX^{MC} était de 3,2 au départ et de 0,8 après deux ans, comparativement à 2,3 au départ et à 1,6 après deux ans dans le groupe placebo. Le volume de lésions Gd⁺ – qui a aussi fait l'objet d'une analyse – a varié de

façon similaire sous l'effet du traitement ($p = 0,03$). La variation en pourcentage des lésions pondérées en T2 entre l'admission à l'étude et la fin de la première année était significativement plus faible dans le groupe AVONEX^{MC} que dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Cependant, on n'a pas observé de différence significative quant à la variation du volume des lésions pondérées en T2 entre le début de l'étude et la fin de la deuxième année. Le traitement par AVONEX^{MC} a produit une diminution significative du nombre de lésions en T2 actives (nouvelles et en progression) sur une période de deux ans ($p = 0,002$).

Vingt-trois des 301 patients (8 %) ont mis fin à leur traitement prématurément. De ces patients, un du groupe placebo (1 %) et six du groupe AVONEX^{MC} (4 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. De ces 23 patients, 13 sont restés dans l'étude et ont été pris en compte dans l'évaluation des paramètres cliniques. Un résumé des effets d'AVONEX^{MC} sur le paramètre principal et les paramètres secondaires de cette étude est présenté au [Tableau 5](#).

Tableau 5 – Résultats de l'étude 1 sur la SEP rémittente

Paramètre principal	AVONEX ^{MC} à 30 µg	Placebo	Valeur p
Délai avant la progression soutenue de l'incapacité ¹	Voir Figure 1 n = 158	Voir Figure 1 n = 143	$p = 0,02^2$
Pourcentage de patients dont l'incapacité avait progressé après deux ans (estimation de Kaplan-Meier) ^a	21,9 %	34,9 %	
Paramètres secondaires	AVONEX ^{MC} à 30 µg	Placebo	Valeur p
Incapacité Variation confirmée moyenne de la cote EDSS entre le début et la fin de l'étude	0,20 n = 150	0,50 n = 136	$p = 0,006^3$
Pourcentage de poussées chez les patients ayant reçu le traitement pendant deux ans	n = 85	n = 87	$p = 0,03^c$
Nombre de poussées			
0	38 %	26 %	
1	31 %	30 %	
2	18 %	11 %	
3	7 %	14 %	
≥ 4	7 %	18 %	
Pourcentage de patients exempts de poussées	38 %	26 %	$p = 0,10^4$

¹ La participation à l'étude des patients inclus dans cette analyse a été de durée variable.

² Test de Mantel-Cox (test logarithmique par rang).

³ Test de Mann-Whitney

⁴ Test de Cochran-Haenszel

IRM	Moyenne	Médiane	Plage	Moyenne	Médiane	Plage	
Nombre de lésions Gd ⁺ :							
Au début de l'étude	3,2 (n = 141)	1,0	0-56	2,3 (n = 132)	1,0	0-23	
Année 1	1,0 (n = 134)	0	0-28	1,6 (n = 123)	0	0-22	<i>p</i> = 0,02 ^c
Année 2	0,8 (n = 83)	0	0-13	1,6 (n = 82)	0	0-34	<i>p</i> = 0,05 ^c
Volume des lésions en T2 :							
Variation en pourcentage entre le début de l'étude et la fin de la 1 ^{re} année; médiane	- 13,1 %	(n = 123)		- 3,3 %	(n = 116)		<i>p</i> = 0,02 ^c
Variation en pourcentage entre le début de l'étude et la fin de la 2 ^e année; médiane	- 13,2 %	(n = 81)		- 6,5 %	(n = 83)		<i>p</i> = 0,36 ^c
Nombre de lésions nouvelles et en progression à la fin de la 2 ^e année; médiane	2,0	(n = 78)		3,0	(n = 80)		<i>p</i> = 0,002 ⁵

Deux autres analyses ont été effectuées dans un sous-groupe de patients qui ont participé à l'étude de base pendant la totalité des deux années. La première était une analyse rétrospective des résultats des examens d'IRM dont l'objectif était d'évaluer l'atrophie cérébrale d'après la fraction parenchymateuse du cerveau. La deuxième était une analyse prospective dont l'objectif était d'évaluer le déclin cognitif d'après une batterie complète et une batterie sommaire de paramètres neuropsychologiques. Ces analyses avaient pour objectif d'évaluer les effets d'AVONEX^{MC} sur l'atrophie cérébrale et le déclin cognitif.

Au cours de la deuxième année, les résultats ont révélé que, au sein de ces cohortes de patients, il semble y avoir un effet du traitement qui a atteint le seuil de signification statistique. Lorsque le groupe AVONEX^{MC} a été comparé à un groupe placebo, il a été démontré que la détérioration des paramètres suivants avait été retardée chez les patients recevant AVONEX^{MC} : atrophie cérébrale [n = 140 (placebo 72; AVONEX^{MC} 68) *p* = 0,03]; traitement de l'information/mémoire [n = 137 (placebo 70; AVONEX^{MC} 67) *p* = 0,011]; et test PASAT (additions en série en réponse à des directives vocales) [n = 148 (placebo 71; AVONEX^{MC} 77) *p* = 0,023]. La portée clinique de ces données et leur corrélation avec les résultats cliniques doivent être évaluées plus à fond.

Effets sur le délai d'apparition de la SEP cliniquement certaine

Les patients qui ont subi un épisode unique de névrite optique, de myélite transverse incomplète ou de syndrome par atteinte du tronc cérébral ou du cervelet sont exposés à un risque élevé de SEP cliniquement certaine (SEPCC) lorsque les clichés d'IRM du cerveau sont évocateurs de la SEP. On a réalisé une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu pour déterminer si AVONEX^{MC}, par comparaison au placebo, pouvait retarder la survenue d'une SEPCC (confirmée par un deuxième

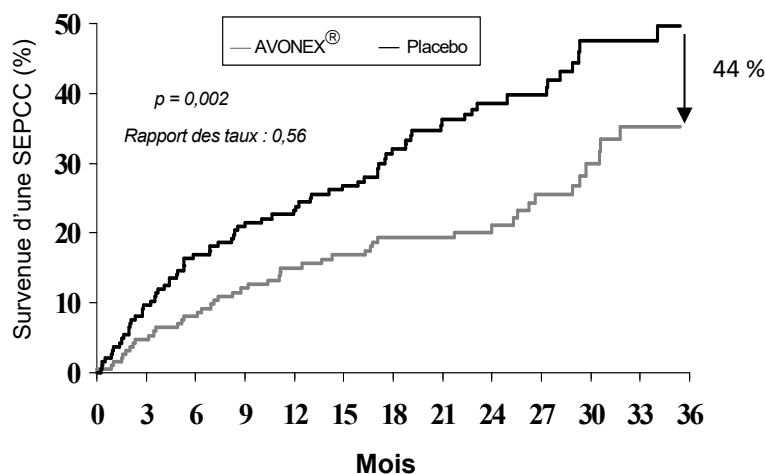
⁵ Test de Wilcoxon

épisode de démyélinisation) chez des patients à risque élevé. Dans cette étude, 383 patients qui avaient récemment été victimes d'un épisode isolé de démyélinisation touchant le nerf optique, la moelle épinière ou le tronc cérébral/cervelet et qui présentaient au moins deux lésions subcliniques évocatrices de la SEP sur les clichés d'IRM du cerveau, ont reçu soit 6 millions d'UI (30 µg) d'AVONEX^{MC} (n = 193), soit un placebo (n = 190), par injection i.m. une fois par semaine. Tous les patients avaient initialement reçu des corticostéroïdes. Les patients ont ensuite été recrutés pour l'étude sur une période de deux ans et suivis pendant une période maximale de trois ans ou jusqu'à l'apparition d'une SEPCC ou leur retrait de l'étude. Chez les sujets qui ont terminé l'étude sans qu'une SEPCC ne se manifeste, le suivi moyen a duré 30,9 ± 4,9 mois dans le groupe AVONEX^{MC} et 30,6 ± 5,1 mois dans le groupe placebo. Seize pour cent des sujets du groupe AVONEX^{MC} et 14 % des sujets du groupe placebo se sont retirés de l'étude pour une raison autre que l'apparition d'une SEPCC.

Le principal paramètre d'évaluation était le délai d'apparition d'une SEPCC. Les paramètres secondaires étaient des paramètres d'IRM du cerveau : augmentation cumulative de nouveaux événements pathologiques (nombre de lésions en T2 nouvelles ou en progression); variation de la surface lésionnelle totale (variation du volume de lésions en T2 par rapport aux valeurs de départ); et activité inflammatoire au moment du cliché (lésions Gd⁺).

Le délai avant l'apparition d'une SEPCC était significativement plus long chez les patients traités par AVONEX^{MC} que chez ceux qui recevaient un placebo (p = 0,002). La fréquence des cas de SEPCC était 44 % plus faible dans le groupe AVONEX^{MC} que dans le groupe placebo (rapport des taux : 0,56; intervalle de confiance à 95 % : 0,38 à 0,81). Après avoir tenu compte de l'âge, du type d'événement initial, du volume lésionnel en T2 et de la présence de lésions Gd⁺, les chercheurs ont constaté que l'effet du traitement semblait plus marqué (rapport des taux corrigé = 0,49; intervalle de confiance à 95 % : 0,33 à 0,73; p < 0,001). Ces données analysées selon la méthode de Kaplan-Meier sont présentées à la Figure 3.

Figure 3 – Survenue d'une SEP cliniquement certaine en fonction de la durée de participation à l'étude (méthode de Kaplan-Meier)



Nombre de sujets à risque

Groupe AVONEX	193	177	164	151	143	139	112	112	73	69	41	36
Groupe placebo	190	165	146	139	131	124	98	90	58	54	26	25

L'augmentation du volume lésionnel pondéré en T2 aux examens d'IRM du cerveau était moins marquée dans le groupe AVONEX^{MC} que dans le groupe placebo à six mois ($p < 0,001$), à 12 mois ($p = 0,004$) et à 18 mois ($p < 0,001$) (Tableau 5). À six, à 12 et à 18 mois, on a aussi observé une diminution du nombre de lésions en T2 nouvelles ou en progression ($p = 0,01$, $< 0,001$ et $< 0,001$, respectivement) et du nombre de nouvelles lésions Gd⁺ ($p = 0,03$, $0,02$ et $< 0,001$, respectivement) dans le groupe AVONEX^{MC} par rapport au groupe placebo (Tableau 5). À 18 mois, la comparaison du groupe AVONEX^{MC} et du groupe placebo a mis au jour une augmentation 91 % ($p < 0,001$) moins marquée du volume lésionnel médian pondéré en T2, une diminution de 58 % ($p < 0,001$) du nombre moyen de lésions en T2 nouvelles ou en progression ainsi qu'une diminution de 71 % ($p < 0,001$) du nombre moyen de lésions Gd⁺ (Tableau 6).

Tableau 6 – Résultats des examens d'IRM du cerveau en fonction du groupe de traitement

	6 mois		12 mois		18 mois	
	AVONEX ^{MC}	Placebo	AVONEX ^{MC}	Placebo	AVONEX ^{MC}	Placebo
Variation du volume pondéré en T2	n = 145	n = 145	n = 134	n = 120	n = 119	n = 109
<i>Variation médiane réelle (mm³) (25^e %, 75^e %)</i>	-123 (-653, 254)	40 (-175, 624)	102 (-375, 573)	214 (-45, 1238)	28 (-576, 397)	313 (5, 1140)
<i>Valeur p*</i>	< 0,001		0,004		< 0,001	
<i>Variation médiane en % (25^e %, 75^e %)</i>	-10 (-27, 14)	5 (-13, 23)	9 (-22, 29)	17 (-6, 44)	1 (-24, 29)	16 (0, 53)
<i>Valeur p*</i>	< 0,001		0,025		< 0,001	
Nombre de lésions en T2 nouvelles ou en progression	n = 165	n = 152	n = 149	n = 126	n = 132	n = 119
0 <i>n (%)</i>	82 (50)	63 (41)	65 (44)	32 (25)	62 (47)	22 (18)
1-3	60 (36)	46 (30)	56 (38)	47 (37)	41 (31)	47 (40)
≥4	23 (14)	43 (28)	28 (18)	47 (37)	29 (22)	50 (42)
<i>Nombre moyen (écart type)</i>	1,51 (2,73)	2,75 (4,31)	2,08 (3,27)	4,03 (4,97)	2,13 (3,19)	4,97 (7,71)
<i>Valeur p*</i>	0,01		< 0,001		< 0,001	
Nombre de lésions Gd⁺	n = 165	n = 152	n = 147	n = 124	n = 134	n = 114
0 <i>n (%)</i>	115 (70)	93 (61)	100 (68)	71 (57)	109 (81)	66 (58)
1	27 (16)	16 (11)	28 (19)	20 (16)	13 (10)	23 (20)
> 1	23 (14)	43 (28)	19 (13)	33 (27)	12 (9)	25 (22)
<i>Nombre moyen (écart type)</i>	0,87 (2,28)	1,49 (3,14)	0,73 (2,01)	1,63 (3,81)	0,45 (1,46)	1,36 (3,60)
<i>Valeur p*</i>	0,03		0,02		< 0,001	

* La valeur p a été déterminée à l'aide du test de Mann-Whitney

Autres études

Étude sur l'instauration à dose progressive : L'effet d'une majoration graduelle de la dose d'AVONEX^{MC} sur l'intensité et la fréquence des symptômes pseudogrippaux a été évalué dans le cadre d'une étude de 8 semaines à répartition aléatoire et à l'insu regroupant des sujets volontaires en santé. Les sujets ont été randomisés pour recevoir AVONEX^{MC} selon l'un des trois schémas posologiques suivants : 30 µg une fois par semaine (pleine dose), dose initiale équivalant à ¼ de la pleine dose, majorée par paliers de ¼ de dose sur une période de 3 semaines (adaptation rapide), ou dose initiale équivalant à ¼ de la pleine dose, augmentée par paliers de ¼ de dose toutes les deux semaines sur une période de 6 semaines (adaptation lente). Tous les sujets ont pris 650 mg d'acétaminophène par voie orale dans l'heure suivant l'injection, puis 4 à 6 heures, 8 à 10 heures et 12 à 15 heures après l'injection.

Les effets de l'instauration graduelle ont été observés dès la première semaine et se sont maintenus pendant les 8 semaines de l'étude. Les résultats de l'analyse primaire du changement du score d'intensité total des symptômes pseudogrippaux entre le moment pré-injection et 4 à 6 heures après l'injection sur une période de 8 semaines figurent dans le [Tableau 7](#) ci-dessous.

Tableau 7 – Changement moyen (méthode des moindres carrés) du score des symptômes pseudogrippaux sur une période de 8 semaines

	Pleine dose dès le départ	Adaptation rapide (pleine dose atteinte à la 4^e semaine)	Adaptation lente (pleine dose atteinte à la 7^e semaine)
Nombre de sujets	78	78	78
4 à 6 heures après l'injection			
Moyenne (moindres carrés)	0,465 [0,377; 0,552]	0,152 [0,063; 0,240]	0,260 [0,171; 0,349]
Différence des moyennes MC [IC à 95 %] ^b		-0,313 [-0,437; -0,189]	-0,205 [-0,329; -0,081]

^a d'après les données observées.

^b Moyenne selon la méthode des moindres carrés [IC à 95 %] à partir d'un modèle mixte analysant la différence thérapeutique globale à l'aide des évaluations répétées sur 8 semaines. On a estimé la différence des moyennes MC en utilisant comme groupe témoin le groupe recevant la pleine dose dès le départ.

L'incidence des symptômes pseudogrippaux (score total ≥ 2 par rapport à avant l'injection) 4 à 6 heures après l'injection, la 1^{re}, la 5^e et la 8^e semaines, était respectivement :

- Pleine dose dès le départ : 21 % (16/78), 4 % (3/74) et 12 % (8/68)
- Adaptation rapide : 3 % (2/78), 0 % (0/70) et 3 % (2/64)
- Adaptation lente : 0 % (0/78), 6 % (4/69) et 11 % (7/63).

Lors de l'étude sur l'instauration à dose progressive, l'incidence d'effets indésirables en cours de traitement a été légèrement plus élevée chez les sujets recevant la pleine dose dès le départ (78/78, 100 %) que dans les groupes sous le schéma d'adaptation rapide (74/78, 95 %) ou lente (73/78, 94 %), bien que les types d'effets indésirables signalés aient été semblables dans les trois groupes. Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les suivants : céphalées, symptômes pseudogrippaux (myalgie, pyrexie, frissons et fatigue), hausse de la température corporelle, douleur au point d'injection et nausées. Des effets indésirables plus intenses ont été signalés chez 13 %, 12 % et 5 % des patients

dans les groupes Pleine dose, Adaptation rapide et Adaptation lente, respectivement. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Pharmacodynamie chez l'animal

À des doses d'interféron bêta-1a de 1,25, de 5,0 et de 50 µg/kg (0,25, 1,0 et 10 MU/kg), les concentrations sériques étaient de 20 à 80 unités d'activité par mL (U/mL), de 160 à 320 U/mL et d'environ 3200 à 6400 U/mL, respectivement. On a surveillé l'activité pharmacologique *in vivo* dans le cadre de tests portant sur l'administration de doses répétées chez des singes rhésus ayant reçu l'interféron bêta-1a, en mesurant les concentrations sériques de néoptérine et de 2',5'-OAS. Ces marqueurs semblent être les deux indicateurs les plus sensibles de l'activité pharmacologique de l'interféron bêta.

Les concentrations sériques de néoptérine et de 2',5'-OAS ont augmenté toutes deux proportionnellement à la dose. Les concentrations de néoptérine et de 2',5'-OAS semblaient augmenter à une dose d'interféron bêta-1a de 1,25 µg/kg (0,25 MU/kg) ou plus. L'augmentation de la concentration des marqueurs pharmacologiques correspondait au degré d'activité antivirale sérique de l'interféron bêta mesuré dans le cadre d'une analyse de l'effet cytopathique sur la cellule humaine. Les données indiquaient que le singe rhésus répond à l'interféron bêta-1a *in vivo*.

Pharmacocinétique d'une dose unique

Des doses uniques d'interféron bêta-1a ont été administrées à des singes rhésus. Les pics sériques et l'exposition générale, mesurés selon l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps, indiquaient que l'absorption de l'interféron bêta-1a était générale à la suite d'une injection par voie s.c. et par voie i.m. La biodisponibilité apparente du produit administré par ces voies était variable, mais presque totale. Le volume de distribution se situait généralement entre 0,5 et 1,0 L/kg; la demi-vie sérique apparente d'activité du produit était de 1,0 à 1,5 heure. La voie d'administration semblait avoir une incidence sur le temps requis pour l'atteinte des concentrations sériques maximales (t_{max}) : à la suite d'une injection par voie i.m., le t_{max} variait entre 1 et 4 heures; à la suite d'une administration par voie s.c., il variait entre 2 et 8 heures. En ce qui a trait aux pics sériques (C_{max}) et à l'ASC, on a observé un chevauchement général dans la valeur des paramètres entre les voies d'administration s.c. et i.m.

Ces résultats montrent que, chez le singe rhésus, l'administration de l'interféron bêta-1a par voie s.c. se traduit par des profils d'activité sérique semblables à ceux que l'on obtient après une injection par voie i.m. (alors que, chez l'humain, on obtient des concentrations supérieures après une injection par voie i.m.). La biodisponibilité absolue à la suite de l'administration par voie s.c. et i.m. était élevée et semblait refléter une absorption presque totale. On a observé des concentrations sériques proportionnelles à la dose lors de l'administration par voie s.c. de doses de 5,0 et de 50 µg/kg. Pour une dose de 5,0 µg/kg (par voie s.c. ou i.m.), les pics sériques étaient environ 10 à 15 fois plus élevés chez les singes que chez les humains qui avaient reçu la dose thérapeutique prévue par voie i.m. de 30 µg (6 MU) d'interféron bêta-1a.

Pharmacocinétique et toxicocinétique d'une dose répétée

En général, à la suite d'une dose répétée administrée à des singes rhésus par voie s.c. tous les deux jours, les concentrations sériques de l'interféron bêta-1a étaient semblables ou supérieures aux concentrations obtenues après l'administration d'une dose unique. Les concentrations sériques obtenues quatre heures après l'administration de la dose étaient proportionnelles à la dose, constantes pour une même dose et indépendantes du sexe. Les concentrations sériques étaient de deux à trois fois supérieures pour chaque dose répétée tous les deux jours. Comme la demi-vie d'absorption et la demi-vie d'élimination étaient toutes deux inférieures à six heures, on ne pouvait prévoir de telles augmentations des concentrations sériques, ce qui laisse supposer que l'élimination de l'interféron bêta-1a chez les singes a pu être non linéaire. Toutefois, ces observations ont été faites à l'égard de doses et de fréquences d'administration bien plus élevées que celles qui prévalent dans le traitement chez l'humain; par conséquent, elles peuvent ne pas être pertinentes sur le plan clinique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

AVONEX^{MC} PS (interféron bêta-1a), seringue préremplie

AVONEX^{MC} PEN (interféron bêta-1a), auto-injecteur prérempli

Lisez ce qui suit attentivement avant d'utiliser **AVONEX^{MC} PS** ou **AVONEX^{MC} PEN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AVONEX^{MC} PS** ou d'**AVONEX^{MC} PEN**.

Pourquoi AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN est-il utilisé?

- Pour traiter les formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) afin de ralentir la progression de l'incapacité, de diminuer la fréquence des poussées cliniques et de réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives décelées aux examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM).
- Pour traiter les patients ayant subi un épisode de démyélinisation unique et dont l'examen d'IRM a mis en évidence des lésions caractéristiques de la SEP, afin de retarder la survenue d'une SEP cliniquement certaine (déterminée par un deuxième épisode de démyélinisation) et de réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives ainsi que la surface lésionnelle totale (déterminée par un examen d'IRM).

L'emploi d'**AVONEX^{MC} PS** ou d'**AVONEX^{MC} PEN** doit se faire sous la surveillance d'un médecin et suivant ses conseils.

Comment AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN agit-il?

AVONEX^{MC} PS et **AVONEX^{MC} PEN** ne guérissent pas la SEP, mais il a été démontré qu'ils peuvent réduire le nombre de poussées et ralentir en partie l'incapacité physique qui est courante chez les personnes atteintes de SEP.

Quels sont les ingrédients dans AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN?

Ingrédients médicinaux : interféron bêta-1a

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, eau pour préparations injectables, polysorbate 20

AVONEX^{MC} PS et AVONEX^{MC} PEN sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :

AVONEX^{MC} PS est offert sous forme de liquide injectable dans une seringue préremplie de 30 µg.

AVONEX^{MC} PEN est offert sous forme de liquide injectable dans un auto-injecteur prérempli de 30 µg.

Ne prenez pas AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (difficulté respiratoire, démangeaisons, rougeur du visage ou d'autres parties du corps ou petites bosses cutanées sur l'ensemble du corps) à l'interféron bêta.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous éprouvez ou avez déjà éprouvé de la dépression (moral à terre ou tristesse), de l'anxiété (mal à l'aise ou craintif sans raison) ou de la difficulté à dormir;
- si vous avez déjà eu des troubles avec votre thyroïde;
- si vous avez des problèmes sanguins comme l'apparition de saignements ou d'ecchymoses (« bleus ») sans raison et un nombre peu élevé de globules rouges (anémie) ou de globules blancs;
- si vous avez eu des crises convulsives (épilepsie, par exemple);
- si vous souffrez de troubles cardiaques;
- si vous avez une maladie du foie;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, veuillez en aviser votre fournisseur de soins de santé;
- si vous allaitez votre enfant ou prévoyez le faire. Vous et votre fournisseur de soins de santé devrez choisir soit d'allaiter soit de poursuivre le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN.

Autres mises en garde à connaître :

Il se peut que des caillots se forment dans les petits vaisseaux sanguins pendant votre traitement. Ces caillots pourraient avoir un effet sur vos reins (purpura thrombotique thrombopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Ce phénomène est parfois mortel et pourrait se produire plusieurs semaines ou même plusieurs années après la mise en route du traitement par AVONEX^{MC}. Consultez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : l'apparition plus fréquente ou importante de bleus, un saignement, une extrême faiblesse, des maux de tête, des étourdissements ou des vertiges. Votre médecin voudra peut-être vérifier votre tension artérielle, le taux des plaquettes dans votre sang et le fonctionnement de vos reins.

Femmes en mesure de concevoir un enfant :

Si vous êtes en mesure de concevoir un enfant, il vous faut utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par AVONEX^{MC}, sauf si vous prévoyez une grossesse et avez parlé à votre médecin des risques et avantages possibles de la poursuite du traitement par AVONEX^{MC}. On ignore si les interférons ont un effet sur l'action des contraceptifs hormonaux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou médicaments alternatifs.

Aucune interaction entre AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et d'autres médicaments n'est connue.

Comment prendre AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN :

Dose habituelle :

AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN s'injecte dans le muscle (injection intramusculaire) une fois par semaine, toujours le même jour (par exemple, tous les samedis, au coucher).

AVONEX^{MC} PS est accompagné d'une aiguille pour l'injection. Il se peut que votre médecin vous prescrive d'utiliser une aiguille plus courte et plus fine selon votre stature. Demandez à votre médecin si cela est justifié dans votre cas.

Pour traiter la SEP rémittente ou retarder l'apparition d'une SEP cliniquement certaine : la dose habituelle est de 30 microgrammes une fois par semaine.

Pour traiter la SEP secondaire progressive ou progressive-rémittente : la dose habituelle peut atteindre 60 microgrammes une fois par semaine.

Pour limiter les symptômes pseudogrippaux au début du traitement, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose initiale moins élevée d'AVONEX^{MC} PS, que vous augmenterez graduellement sur une période de trois semaines en utilisant le dispositif AVOSTARTCLIP^{MC}.

AJUSTEMENT RECOMMANDÉ DE LA DOSE	
Semaine 1	Quart de dose (1/4) – environ 7,5 microgrammes
Semaine 2	Demi-dose (1/2) – environ 15 microgrammes
Semaine 3	Trois-quarts de dose (3/4) – environ 22,5 microgrammes
Semaine 4+	Pleine dose – 30 microgrammes une fois par semaine

Votre médecin pourrait prescrire un schéma de mise en route différent, où vous augmentez la dose graduellement sur une période de six semaines, de façon à prendre la pleine dose la septième semaine. Consultez votre médecin pour déterminer si une instauration graduelle du traitement convient dans votre cas.

Si votre médecin estime que vous-même, un membre de votre famille ou un ami pouvez vous injecter le produit, cette personne et (ou) vous-même devez vous faire expliquer par le médecin ou un autre professionnel de la santé comment préparer votre dose d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN et vous l'injecter. N'essayez pas de vous injecter le produit à domicile à moins de savoir exactement comment préparer le produit et faire l'injection et de vous sentir parfaitement à l'aise pour le faire (les mêmes précautions s'appliquent pour une autre personne). Vous trouverez ci-dessous des directives détaillées sur la préparation et l'injection d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN qui vous rappelleront les directives que votre médecin ou un autre professionnel de la santé vous aura expliquées.

Surdosage :

Prenez uniquement la dose que le médecin vous a prescrite. Si vous prenez une dose supérieure à la dose prescrite, appelez immédiatement le professionnel de la santé qui s'occupe de vous. Votre médecin souhaitera peut-être vous surveiller de plus près.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AVONEX ^{MC} PS ou d'AVONEX ^{MC} PEN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.
--

Dose oubliée :

Si vous oubliez une injection, faites-la le plus tôt possible. Vous devez reprendre votre horaire habituel la semaine suivante. **N'utilisez pas AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN deux jours de suite.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AVONEX^{MC} PS ou à AVONEX^{MC} PEN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Symptômes pseudogrippaux : La plupart des personnes qui utilisent AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN ont des symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, transpiration, douleurs musculaires et fatigue) au début du traitement. En général, ces symptômes durent une journée après l'injection.

Pour limiter les symptômes pseudogrippaux possibles, il se peut que votre médecin vous recommande de commencer le traitement par AVONEX^{MC} à une dose peu élevée, puis d'en augmenter graduellement la dose sur une période de trois semaines à l'aide de la trousse d'adaptation posologique AVOSTARTCLIP^{MC}. Chaque clip de la trousse a été conçu pour être utilisé avec AVONEX^{MC} PS seulement. L'utilisation de la seringue avec le clip vous permet d'augmenter la dose graduellement lors de la mise en route du traitement.

Vous pouvez atténuer ces symptômes pseudogrippaux en vous injectant votre dose d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN au coucher et en prenant des médicaments en vente libre contre la douleur et la fièvre. Chez un grand nombre de personnes, ces symptômes diminuent d'intensité ou disparaissent avec le temps. Si ces symptômes persistent plus de quelques mois ou si vous avez du mal à les maîtriser, parlez-en à votre médecin.

Dépression : Certaines personnes prenant un interféron sont devenues très déprimées et (ou) anxieuses. Si vous vous sentez triste ou désespéré, vous devez le dire à un ami ou à un membre de la famille sur-le-champ et appeler votre médecin immédiatement. Votre médecin ou un autre professionnel de la santé vous demandera peut-être de cesser d'utiliser AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN et (ou) pourrait vous recommander de prendre un antidépresseur.

Problèmes sanguins : Une baisse du nombre de globules blancs (qui combattent l'infection), de globules rouges ou de cellules sanguines qui contribuent à la formation de caillots sanguins (plaquettes) peut survenir. Si cette baisse est très marquée, vous pouvez être moins apte à combattre les infections, ressentir une grande fatigue ou manquer d'entrain ou encore, avoir des ecchymoses (« bleus ») et saigner facilement.

Des réactions au point d'injection: Des réactions au point d'injection, y compris des cas de rougeur, d'abcès, de cellulite et de nécrose, ont été signalées avec l'utilisation de produits à base d'interféron bêta, dont AVONEX. Il faut changer de point d'injection lors de chaque administration pour réduire la probabilité de réaction au point d'injection au minimum. Évitez d'injecter le médicament dans une partie qui semble douloureuse, rouge, infectée ou lésée d'une façon quelconque. Communiquez avec votre médecin si vous présentez une réaction cutanée au point d'injection qui persiste au bout de quelques jours.

Problèmes hépatiques : Le fonctionnement de votre foie peut être atteint. Une atteinte du foie peut se manifester par un jaunissement de la peau et du blanc des yeux de même que par l'apparition d'ecchymoses (« bleus ») sans raison.

Problèmes thyroïdiens : Chez certaines personnes qui utilisent AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, le fonctionnement de la glande thyroïde est modifié. Les problèmes thyroïdiens se manifestent par les symptômes suivants : impression de toujours avoir froid ou chaud, fluctuation du poids (gain ou perte) sans changement de l'alimentation ou de l'activité physique, ou grande émotivité.

Crises convulsives : Certaines personnes ont eu des convulsions pendant le traitement par AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, y compris quelques-unes qui n'en avaient jamais eu auparavant. On ignore si les convulsions étaient attribuables à la SEP, à AVONEX^{MC} PS ou à AVONEX^{MC} PEN, ou à une combinaison des deux. Si vous avez des convulsions pendant que vous utilisez AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, appelez votre médecin sur-le-champ.

Problèmes cardiaques : Bien qu'AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN ne soit pas reconnu pour exercer des effets directs sur le cœur, quelques patients n'ayant pas d'antécédents de problèmes cardiaques ont manifesté des problèmes touchant le muscle cardiaque ou une insuffisance cardiaque globale après avoir pris AVONEX^{MC}. Les problèmes cardiaques peuvent se manifester par quelques-uns des symptômes suivants : chevilles enflées, essoufflement, résistance moindre à l'effort, battements de cœur rapides, sensation d'oppression dans la poitrine, besoin plus fréquent d'uriner pendant la nuit et incapacité de demeurer allongé au lit. Si vous avez ces symptômes ou si vous manifestez tout problème cardiaque pendant que vous utilisez AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN, appelez votre médecin sans tarder.

Les effets secondaires moins fréquents signalés lors de l'utilisation de produits à base d'interféron bêta comprennent les effets suivants :

Problèmes respiratoires : essoufflement, fatigue, serrement ou douleur à la poitrine (hypertension artérielle pulmonaire).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, transpiration, douleurs musculaires et fatigue)	✓		
PEU COURANT			
Dépression		✓	
Crises convulsives		✓	
Problèmes cardiaques		✓	
Problèmes sanguins		✓	
Problèmes hépatiques		✓	

Problèmes thyroïdiens		✓	
-----------------------	--	---	--

Votre médecin souhaitera peut-être vous surveiller de plus près ou vous demandera peut-être de subir des tests à intervalles réguliers afin de vérifier votre sang ou le fonctionnement de votre foie ou de votre glande thyroïde.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Il faut conserver AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Avant l'injection, on doit sortir AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN du réfrigérateur et le laisser reposer à la température ambiante pendant 30 minutes. Il ne faut pas utiliser une source de chaleur externe, comme de l'eau chaude, pour amener AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à la température ambiante. On peut garder AVONEX^{MC} PS ou AVONEX^{MC} PEN à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant un maximum d'une semaine.

On ne doit pas exposer la seringue préremplie AVONEX^{MC} PS ni l'auto-injecteur prérempli AVONEX^{MC} PEN à des températures élevées ni au gel. Conserver à l'abri de la lumière.

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

Si votre médecin vous a recommandé de commencer votre traitement par AVONEX PS à une dose peu élevée puis de passer graduellement à la pleine dose (instauration à dose progressive), veuillez suivre le mode d'emploi de la trousse d'adaptation posologique AVOSTARTCLIP^{MC} que le médecin ou l'infirmière vous aura fournie. La trousse AVOSTARTCLIP contient trois clips de couleur différente (portant la mention Semaine 1, 2 ou 3). Chaque clip est fixé à la seringue pour permettre d'administrer un quart (1/4) d'une dose, une demi-dose (1/2) ou trois-quarts (3/4) d'une dose d'AVONEX PS. Il faut utiliser chaque clip une fois seulement et le jeter avec la seringue d'AVONEX PS, même s'il reste du médicament dans la seringue.

Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée, par exemple, une table, et réunissez tout le matériel dont vous aurez besoin pour vous donner une injection ou la recevoir. Sortez un nécessaire d'administration AVONEX PS du réfrigérateur une trentaine de minutes avant l'injection proprement dite afin que la solution soit à la température ambiante et qu'elle rende l'injection moins inconfortable.

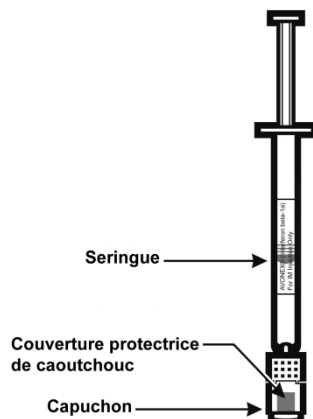
Vous aurez besoin des articles suivants :

- seringue préremplie à usage unique (AVONEX PS);
- aiguille stérile;
- tampon imbibé à l'alcool;
- tampon de gaze;
- pansement adhésif;
- contenant résistant aux perforations pour y jeter les aiguilles et les seringues usagées.

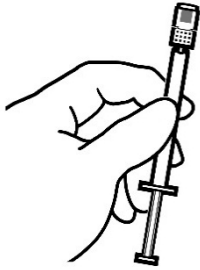
Préparation de la seringue préremplie AVONEX PS pour l'injection

Il est important que votre surface de travail, vos mains et votre point d'injection soient propres afin de réduire le risque d'infection au minimum. Vous devez vous laver les mains avant de manipuler la seringue.

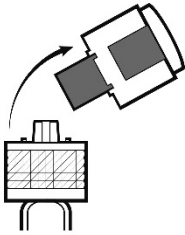
1. Vérifiez la date de péremption. La date de péremption est imprimée sur la seringue préremplie AVONEX PS, l'emballage de la seringue et la boîte. N'utilisez pas le médicament si la date est échue.
2. Vérifiez le contenu de la seringue. La solution dans la seringue doit être limpide et incolore. Ne vous servez pas de la seringue si la solution est colorée ou trouble. Utilisez une nouvelle seringue.
3. Assurez-vous que la quantité de liquide dans la seringue atteint la marque de 0,5 mL ou s'en approche de très près. Si la quantité de liquide dans la seringue n'est pas correcte, N'UTILISEZ PAS LA SERINGUE. Appelez votre pharmacien.
4. La seringue a un capuchon protecteur inviolable. Vérifiez que le capuchon se trouve bien fixé au bout de la seringue et qu'il n'a pas été ouvert. Sinon, N'UTILISEZ PAS LA SERINGUE et appelez votre pharmacien.



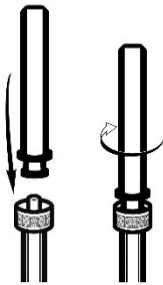
5. Tenez la seringue préremplie AVONEX PS verticalement (le capuchon vers le haut).



6. Retirez le capuchon en le pliant à 90° jusqu'à ce qu'il se détache.

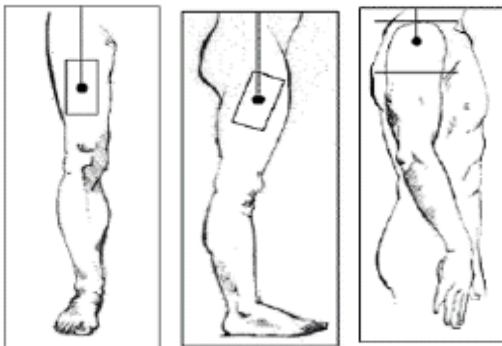


7. Ouvrez l'emballage de l'aiguille. Fixez l'aiguille à la seringue en appuyant sur l'aiguille et en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'enclenche. NOTA : L'aiguille doit être fixée solidement à la seringue afin de prévenir toute fuite du médicament qui réduirait la dose d'AVONEX PS administrée. Ne pressez pas le piston en fixant l'aiguille.



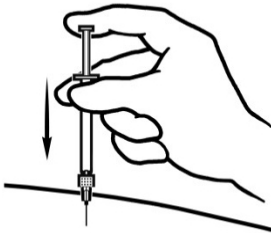
Les parties du corps les plus propices à l'injection intramusculaire sont la cuisse et le bras (partie supérieure) :

- cuisse
- bras (partie du haut)



Vous devez changer de point d'injection chaque semaine. Par exemple, vous pourriez tout simplement passer d'une cuisse à l'autre (si vous vous donnez toujours l'injection vous-même). Si vous recevez l'aide de quelqu'un, vous pouvez passer des cuisses aux bras. Assurez-vous que la peau voisine du point d'injection choisi n'est pas irritée.

1. À l'aide d'un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez la peau de l'un des points d'injection intramusculaire recommandés. Laissez sécher la peau et évitez de toucher à cette région de nouveau avant l'injection. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille en tirant; ne faites pas tourner le capuchon.
2. D'une main, tendez bien la peau autour du point d'injection. De l'autre main, tenez la seringue comme si c'était un crayon. Enfoncez l'aiguille d'un geste rapide à un angle de 90°, à travers la peau jusqu'au muscle.
3. Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau et appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



4. Gardez un tampon de gaze près de l'aiguille au point d'injection et retirez l'aiguille en la tenant très droite. À l'aide du tampon, exercez une pression durant quelques secondes au point d'injection ou frottez doucement avec un mouvement circulaire.



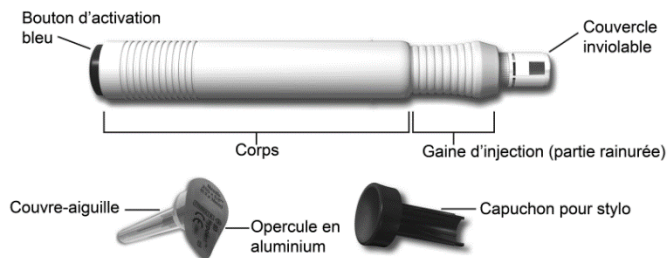
5. Si vous saignez, essuyez le sang et, si nécessaire, mettez un pansement adhésif.
6. Jetez l'aiguille usagée conformément aux directives que vous avez reçues de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. N'UTILISEZ PAS la seringue ni l'aiguille d'AVONEX PS plus d'une fois. Il ne faut ni recycler les aiguilles usagées ni les mettre au rebut avec les ordures ménagères.

Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée, par exemple, une table, et réunissez tout le matériel dont vous aurez besoin pour vous donner une injection ou la recevoir. Sortez un nécessaire d'administration AVONEX PEN du réfrigérateur une trentaine de minutes avant l'injection proprement dite afin que la solution soit à la température ambiante et qu'elle rende l'injection moins inconfortable.

Vous aurez besoin des articles suivants :

- auto-injecteur prérempli à usage unique (AVONEX PEN);
- aiguille stérile;
- tampon imbibé à l'alcool;
- tampon de gaze;
- pansement adhésif;
- contenant résistant aux perforations pour y jeter le dispositif AVONEX PEN usagé;
- capuchon pour AVONEX PEN.

Parties de l'auto-injecteur AVONEX PEN



Préparation de l'auto-injecteur prérempli AVONEX PEN pour l'injection

Il est important que votre surface de travail, vos mains et votre point d'injection soient propres afin de réduire le risque d'infection au minimum. Vous devez vous laver les mains avant de manipuler l'auto-injecteur AVONEX PEN.

1. Vérifiez la date de péremption. La date de péremption est imprimée sur l'auto-injecteur prérempli AVONEX PEN, sur la boîte renfermant le nécessaire d'administration AVONEX PEN et sur l'emballage externe. N'utilisez pas le médicament si la date est échuée.
2. Enlevez le couvercle inviolable.
 - Tenez l'auto-injecteur AVONEX PEN à la verticale, le couvercle vers le haut.
 - Vérifiez que le couvercle est bel et bien intact, c'est-à-dire qu'il n'a jamais été ouvert. S'il semble avoir été ouvert précédemment ou s'il est partiellement détaché, n'utilisez pas ce dispositif AVONEX PEN.



- Retirez le couvercle en le rabattant à un angle de 90° jusqu'à ce qu'il se détache.



- L'extrémité en verre de la seringue sera visible. Ne touchez pas à l'extrémité en verre exposée.

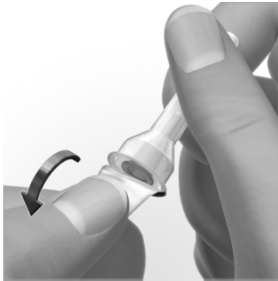


- Déposez le dispositif AVONEX PEN sur une surface de travail plane avant de passer à la 3^e étape.

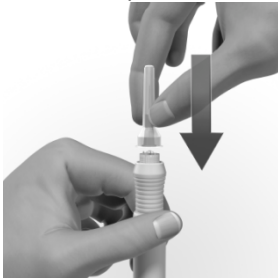
3. Fixez l'aiguille.

NOTA : Le dispositif AVONEX PEN a été conçu pour fonctionner avec l'aiguille fournie seulement.

- Enlevez l'opercule en aluminium à la base du couvre-aiguille.



- Tenez l'auto-injecteur AVONEX PEN à la verticale, l'extrémité en verre de la seringue vers le haut.
- Fixez l'aiguille en la pressant contre l'extrémité en verre au sommet du dispositif AVONEX PEN.
- N'enlevez pas le couvre-aiguille.



- Tournez doucement l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fermement attachée; autrement, il y a risque de fuite et vous pourriez ne pas recevoir la pleine dose de médicament.



NOTA : Le couvre-aiguille s'enlèvera automatiquement pendant la 4^e étape, décrite ci-dessous.



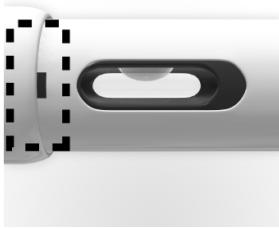
4. Allongez la gaine d'injection du dispositif de façon à couvrir l'aiguille.
 - Tenez fermement d'une main le corps du stylo. Le couvre-aiguille doit pointer vers l'extérieur et non vers vous ou une autre personne présente.



- De l'autre main, allongez la gaine d'injection (partie rainurée) d'un mouvement rapide vers le haut, jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement couverte.
- Le couvre-aiguille en plastique sera éjecté par le fait même.



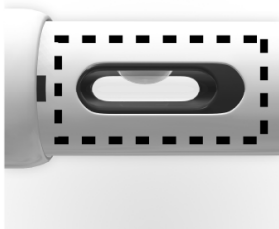
- La gaine d'injection a été allongée correctement si le blocage de sécurité (le petit rectangle) est bien visible près de la fenêtre ovale laissant voir le médicament.



Blocage de sécurité visible

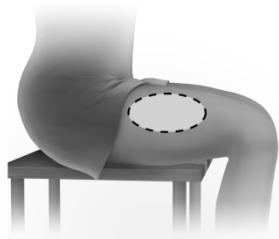
5. Vérifiez le liquide.

- Regardez par la fenêtre ovale. Le liquide devrait être limpide et incolore. La présence de bulles d'air est normale.
- Si le liquide est trouble ou coloré, ou si des particules y flottent, n'utilisez pas ce dispositif AVONEX PEN. Sortez un autre auto-injecteur AVONEX PEN.



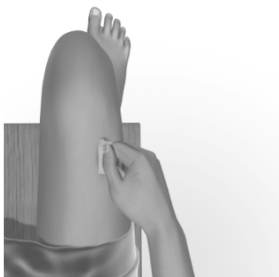
Fenêtre ovale

Avec AVONEX PEN, il est conseillé de faire l'injection sur la face extérieure du haut de la cuisse.



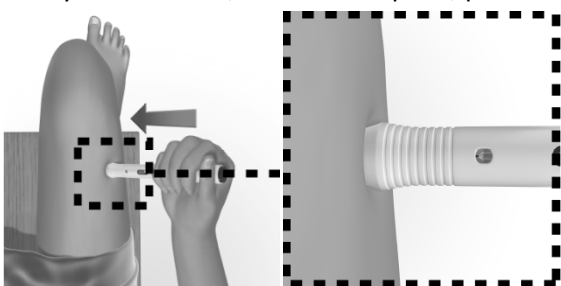
Vous devez changer de point d'injection chaque semaine. Par exemple, vous pourriez tout simplement passer d'une cuisse à l'autre (si vous vous donnez toujours l'injection vous-même). Assurez-vous que la peau voisine du point d'injection choisi n'est pas irritée.

1. À l'aide d'un nouveau tampon imbibé d'alcool, nettoyez la peau à proximité du point d'injection intramusculaire recommandé. Laissez sécher la peau et évitez de toucher à cette région de nouveau avant l'injection. La région idéale pour l'injection est la face externe du haut de la cuisse.



2. Placez le dispositif AVONEX PEN sur la peau.

- Tenez le dispositif AVONEX PEN à un angle de 90° par rapport au point d'injection. Veillez à ce que les fenêtres du stylo soient visibles.
- Tout en évitant de toucher au bouton d'activation bleu, exercez une ferme pression sur le corps du stylo vers le bas, donc vers la peau, pour déclencher le blocage de sécurité.



- Vérifiez que le blocage de sécurité est bel et bien déclenché. Quand le blocage de sécurité est déclenché, le petit rectangle près de la fenêtre ovale disparaît.



Blocage de sécurité visible

Blocage déclenché

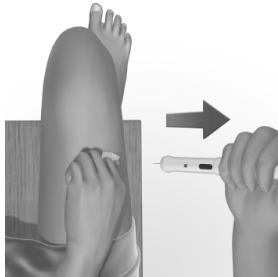
- Le dispositif AVONEX PEN est maintenant prêt à effectuer l'injection.
NOTA : Continuez à tenir l'auto-injecteur AVONEX PEN fermement en place sur la peau.

3. Effectuez l'injection.

- Appuyez sur le bouton d'activation bleu avec votre pouce pour amorcer l'injection.
- Vous entendrez un déclic indiquant la mise en route de l'injection.
- Continuez à tenir le stylo en place et comptez lentement 10 secondes.



- Une fois les 10 secondes écoulées, retirez le dispositif AVONEX PEN en le tenant toujours bien droit pour sortir l'aiguille du point d'injection.



- À l'aide du tampon de gaze, exercez une pression durant quelques secondes au point d'injection ou frottez doucement avec un mouvement circulaire.
- Si vous saignez, essuyez le sang et, si nécessaire, mettez un pansement adhésif.

4. Confirmez l'injection du médicament.

- Vérifiez la fenêtre d'affichage circulaire. Si la pleine dose a été administrée avec succès, la fenêtre sera jaune.



- Ne réutilisez pas le dispositif AVONEX PEN. Il est conçu pour être utilisé une seule fois.

5. Mise au rebut de l'auto-injecteur AVONEX PEN

- Posez le capuchon du stylo AVONEX PEN sur une surface de travail plane.
- NOTA : Ne tenez pas le capuchon car cela accroît le risque de se blesser avec l'aiguille.
- Placez l'aiguille exposée vis-à-vis de l'ouverture du capuchon, puis insérez-y l'aiguille directement.



- Appuyez fermement jusqu'à ce que vous entendiez un déclic indiquant le captage de l'aiguille. Il se peut que vous ayez besoin des deux mains.



- Jetez le dispositif AVONEX PEN usagé conformément aux directives que vous avez reçues de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. Il ne faut ni recycler les aiguilles usagées ni les mettre au rebut avec les ordures ménagères.
- Cet auto-injecteur est conçu pour être utilisé une fois seulement. Il faut donc éviter d'utiliser le dispositif AVONEX PEN plus d'une fois.



Pour en savoir davantage au sujet d'AVONEX^{MC} PS ou d'AVONEX^{MC} PEN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.biogen.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-676-6300.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

| Dernière révision : 2024-04-01

© Biogen [1998]. Tous droits réservés.