

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre - couleur blanche à blanc cassé.

Solvant - solution limpide/incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Extavia est indiqué dans le traitement :

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### Adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans

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

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

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

**Tableau A Schéma d'augmentation progressive de dose \***

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

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

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

#### Mode d'administration

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

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

### 4.3 Contre-indications

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

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

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

#### Affections du système immunitaire

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

#### Affections gastro-intestinales

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

#### Affections du système nerveux

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

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

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

#### Examens biologiques

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

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

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

### Affections hépatobiliaires

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

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

### Microangiopathie thrombotique (MAT) et anémie hémolytique (AH)

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

### Affections du rein et des voies urinaires

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

### Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoidique, une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients

présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

### Affections cardiaques

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

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

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

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Extavia (voir rubrique 4.8). Cette nécrose peut atteindre fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont parfois nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.

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

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

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

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

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

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

## Immunogénicité

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

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

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

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

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

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

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

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

## Excipients

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

## Personnes sensibles au latex

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

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

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

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

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

##### Allaitement

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

Extavia peut être utilisé pendant l'allaitement.

##### Fertilité

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

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

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

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

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

##### Liste tabulée des effets indésirables

Dans les tableaux ci-dessous, le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.

Les listes d'événements indésirables ci-dessous ont été dressées à partir des rapports des études cliniques (*Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques*) et des rapports de pharmacovigilance (*Tableau 2 : fréquences - lorsque celles-ci sont connues - établies sur la base des essais cliniques poolés : très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , très rare  $< 1/10\ 000$ ) lors de l'utilisation d'Extavia. L'expérience encore limitée d'Extavia chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés.*

**Tableau 1 Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence  $\geq 10\%$  et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence  $< 10\%$  mais statistiquement significatifs, rapportés au cours des essais cliniques**

Classe de systèmes d'organes  Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur de la sclérose en plaques (BENEFIT)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques évoluant par poussées
	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Baisse de la numération des lymphocytes ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>× Λ °</sup>	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Baisse de la numération des neutrophiles ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>× Λ * °</sup>	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Baisse de la numération des leucocytes ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>× Λ * °</sup>	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Baisse de la glycémie ( $< 55 \text{ mg/dL}$ ) <sup>*</sup>	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Affections psychiatriques</b>				
Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées <sup>Λ</sup>	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Affections oculaires</b>				
Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Vision anormale <sup>Λ</sup>	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Douleurs auriculaires	0% (1%)	$< 1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Affections cardiaques</b>				
Palpitations <sup>*</sup>	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Affections vasculaires</b>				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension <sup>°</sup>	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnée *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vomissements <sup>^</sup>	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Douleurs abdominales <sup>o</sup>	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT >5 fois la valeur initiale) <small>× ^ * o</small>	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT >5 fois la valeur initiale) <small>× ^ * o</small>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Eruption cutanée <sup>^ o</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Hypertonie <sup>o</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Myalgie * <sup>o</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Protéinurie positive (>1+) <sup>x</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Réaction au site d'injection (de différents types) <sup>^ * ° §</sup>	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nécrose au site d'injection <sup>* °</sup>	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Syndrome pseudo-grippal <sup>&amp; ^ * °</sup>	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fièvre <sup>^ * °</sup>	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Douleurs thoraciques <sup>°</sup>	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Edèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asthénie <sup>*</sup>	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Frissons <sup>^ * °</sup>	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sueurs <sup>*</sup>	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malaise général <sup>*</sup>	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<p>Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.</p> <p>× Modifications biologiques</p> <p>^ Relation significative avec le traitement par Extavia pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, p&lt;0,05</p> <p>* Relation significative (p&lt;0,05) avec le traitement par Extavia pour la SEP évoluant par poussées</p> <p>° Relation significative (p&lt;0,05) avec le traitement par Extavia pour la SEP secondairement progressive</p> <p>§ Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est-à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, oedème au point d'injection et atrophie au point d'injection.</p> <p>&amp; Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.</p>				

**Tableau 2 Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation du produit (les fréquences – lorsque celles-ci sont connues – sont calculées à partir des données des essais cliniques poolés n=1 093)**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Thrombocytopénie	Microangiopathie thrombotique***, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique#	Anémie hémolytique*/***
<b>Affections du système immunitaire</b>				Réactions anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale pré-existante*

<b>Affections endocriniennes</b>		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Prise de poids, Perte de poids	Augmentation de la triglycéridémie	Anorexie*	
<b>Affections psychiatriques</b>		Etat confusionnel	Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		
<b>Affections du système nerveux</b>			Convulsions		
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie		Cardiomyopathie*	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				Bronchospasme*	Hypertension artérielle pulmonaire**
<b>Affections gastro-intestinales</b>				Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), Hépatite	Atteinte hépatique (y compris hépatites), Insuffisance hépatique*	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Urticaire, Prurit, Alopecie	Changement de couleur de la peau		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Arthralgies				Lupus érythémateux médicamenteux
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Syndrome néphrotique, glomérulosclérose (voir rubrique 4.4)*.#		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Ménorragies			

\* Effets indésirables signalés depuis la commercialisation.  
# Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4).  
\*\* Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire  
\*\*\* Des cas mettant en jeu le pronostic vital et/ou de décès ont été rapportés.

### Hypertension artérielle pulmonaire

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, code ATC : L03AB08

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Efficacité et sécurité clinique

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

#### Sclérose en plaques rémittente-récurrente

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

### Scélrose en plaques secondairement progressive

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

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

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

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

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

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

### Événement unique démyélinisant suggérant une sclérose en plaques

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Albumine humaine  
Mannitol (E421)

#### Solvant

Chlorure de sodium  
Eau pour préparation injectable

## 6.2 Incompatibilités

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

## 6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Poudre

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

### Solvant

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

### Taille des conditionnements

- Conditionnement contenant 5 flacons de poudre et 5 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 14 flacons de poudre et 14 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 15 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement contenant 14 flacons de poudre et 15 seringues préremplies de solvant.
  
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 42 (3x14) flacons de poudre et 42 (3x14) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 45 (3x15) flacons de poudre et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.
- Conditionnement multiple pour 3 mois de traitement contenant 42 (3x14) flacons de poudre et 45 (3x15) seringues préremplies de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

### Reconstitution

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

### Inspection avant utilisation

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

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

### Élimination

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

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

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

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

EU/1/08/454/008-014

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

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

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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