MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrEXTAVIA[MD]

Interféron bêta-1b

Poudre lyophilisée pour injection sous-cutanée

0,3 mg/flacon

Immunomodulateur

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec)
H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
27 Nov 2009

Date de révision :
24 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244456

EXTAVIA est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
DESCRIPTION.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....29
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....30
RANGEMENT ET STABILITÉ.....31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....32

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....33
ESSAIS CLINIQUES.....33
TOXICOLOGIE.....47
RÉFÉRENCES.....48

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....51

EXTAVIA[MD]

Interféron bêta-1b

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Poudre lyophilisée : 0,3 mg d'interféron bêta-1b par flacon à usage unique Diluant : 1,2 mL de solution de chlorure de sodium à 0,54 % par seringue à usage unique	Albumine humaine USP *Une liste complète figure à la rubrique* **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

DESCRIPTION

EXTAVIA[MD] (interféron bêta-1b) est un produit protéique lyophilisé, purifié et stérile obtenu par les techniques de recombinaison de l'ADN et destiné à l'injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EXTAVIA (interféron bêta-1b) est indiqué pour :

- retarder la progression vers la sclérose en plaques (SEP) certaine chez les patients qui ont présenté un seul épisode de démyélinisation accompagné, selon l'imagerie par résonance magnétique (IRM), d'au moins deux lésions cliniquement muettes caractéristiques de la SEP. Avant d'amorcer le traitement par EXTAVIA, il faut exclure les autres diagnostics possibles.
- réduire la fréquence des poussées cliniques chez les patients ambulatoires atteints de SEP rémittente, qui est caractérisée par des épisodes récurrents de dérèglement neurologique entrecoupés de rémissions complètes ou partielles.
- ralentir la progression de l'incapacité et réduire la fréquence des poussées cliniques chez les patients atteints de SEP progressive secondaire.

L'innocuité et l'efficacité d'EXTAVIA n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de SEP progressive primaire.

Enfant (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir une liste complète des ingrédients)
- Patients souffrant de dépression grave (épisode en cours) et/ou ayant des idées suicidaires
- Patients atteints d'une hépatopathie décompensée

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Psychiatrie

On sait que la fréquence des idées suicidaires est plus élevée chez les personnes atteintes de SEP. Il faut dire au patient traité par EXTAVIA que la dépression et les idées suicidaires sont des effets secondaires possibles du traitement et que si elles surviennent chez lui, il doit le dire sans tarder à son médecin. En cas de dépression, il faut surveiller le patient de près et envisager l'abandon du traitement.

Au cours de l'essai clinique sur la SEP rémittente, il y a eu 1 cas de suicide et 4 tentatives de suicide parmi les 372 participants pendant une période de 3 ans. Les 5 patients recevaient EXTAVIA (3 recevaient 0,05 mg [1,6 MUI] et 2 recevaient 0,25 mg [8 MUI]). Il n'y a pas eu de tentatives de suicide chez les sujets de l'étude qui ne recevaient pas EXTAVIA. Au cours de l'essai clinique sur la SEP progressive secondaire, 5 patients du groupe placebo et 3 du groupe traité par EXTAVIA ont tenté de se suicider et 1 patient de chaque groupe a réussi.

Appareil cardiovasculaire

EXTAVIA (interféron bêta-1b) doit être administré avec prudence aux patients présentant une maladie cardiaque grave préexistante, comme une insuffisance cardiaque congestive, une maladie coronarienne ou une arythmie. Bien qu'aucun effet cardiotoxique direct ne soit associé à EXTAVIA, il y a lieu de surveiller ces patients afin de déceler une aggravation de la maladie cardiaque, particulièrement durant la mise en route du traitement, où des symptômes pseudogrippaux, notamment la fièvre, les frissons et la tachycardie, surviennent fréquemment (comme avec tous les interférons bêta) et exercent un stress sur le cœur. Ce stress peut aggraver les symptômes cardiaques de ces patients. Après la commercialisation du médicament, de très rares cas d'aggravation de la maladie coïncidant avec l'amorce d'un traitement par EXTAVIA ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie cardiaque grave préexistante.

Des cas de cardiomyopathie ont été signalés. Si une cardiomyopathie survient et si on soupçonne un lien avec EXTAVIA, il faut mettre un terme au traitement.

Dépendance/tolérance

Aucune donnée ni expérience ne laisse croire qu'un abus ou une dépendance soit associé au traitement par EXTAVIA, mais le risque de dépendance n'a pas été systématiquement évalué.

Système endocrinien et métabolisme

De rares cas de dysfonctionnement thyroïdien (hyper- et hypothyroïdie) associé à l'utilisation d'EXTAVIA ont été signalés.

Foie/voies biliaires/pancréas

Depuis la commercialisation, de rares cas d'atteinte hépatique grave, dont hépatite auto-immune, hépatite et insuffisance hépatique, ont été signalés chez des patients atteints de SEP traités par l'interféron bêta.

On recommande d'effectuer des tests hépatiques au départ, tous les mois pendant les six premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. Si les taux d'alanine-aminotransférase (ALT) atteignent cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut envisager une réduction de la dose ou l'abandon du traitement.

Le traitement par l'interféron bêta doit être amorcé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'hépatopathie grave ou d'abus d'alcool, ainsi qu'en présence de signes cliniques d'hépatopathie aiguë.

Les médicaments dont l'hépatotoxicité est vérifiée doivent être prescrits avec prudence aux patients atteints de SEP qui sont traités par l'interféron bêta.

Une pancréatite, souvent associée à une hypertriglycéridémie, a été signalée chez des patients traités par EXTAVIA.

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité (réactions aiguës graves telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire) peuvent survenir.

Seringue préremplie – Personnes ayant une sensibilité au latex

Le capuchon de caoutchouc amovible de la seringue préremplie de diluant (chlorure de sodium à 0,54 %) EXTAVIA contient du latex de caoutchouc naturel qui peut causer des réactions allergiques. Il ne doit donc pas être manipulé par des personnes sensibles au latex. La sûreté d'emploi de la seringue préremplie EXTAVIA chez les personnes sensibles au latex n'a pas été étudiée.

Système immunitaire

Troubles du système immunitaire

L'administration de cytokines à des patients présentant une gammapathie monoclonale a été associée à la survenue d'un syndrome de fuite capillaire systémique accompagné de symptômes rappelant le choc et dont l'issue est fatale.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. Au cours d'essais cliniques contrôlés, on a prélevé des échantillons de sérum tous les trois mois pour déterminer si des anticorps dirigés contre EXTAVIA s'étaient formés.

Au cours de ces essais, des anticorps neutralisants dirigés contre l'interféron bêta-1b ont été retrouvés dans au moins deux échantillons de sérum consécutifs chez 23 à 41 % des patients; chez 43 à 55 % de ces patients, le test de détection des anticorps a donné des résultats négatifs stables (deux résultats négatifs consécutifs) pendant la période d'observation subséquente des essais (voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, **ESSAIS CLINIQUES**, rubriques **1. SEP rémittente** et **2. SEP progressive secondaire**).

La formation d'anticorps neutralisants est associée à une réduction de l'efficacité clinique uniquement contre les poussées. Certaines analyses donnent à penser que cet effet pourrait être plus marqué quand le titre d'anticorps neutralisants est élevé.

Au cours de l'étude menée auprès de patients présentant un seul épisode clinique évocateur de SEP, l'activité neutralisante a été mesurée tous les six mois et a été observée au moins une fois chez 32 % (88) des patients ayant reçu un traitement rapide par EXTAVIA ; chez 47 % (41) de ces patients, les anticorps neutralisants ont disparu au cours d'une période de trois ans. Pendant cette période, la formation d'anticorps neutralisants n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité clinique (pour ce qui est du délai de survenue de la SEP cliniquement certaine et du délai de progression confirmée selon l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke [EDSS]) (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**, rubrique **3. Épisode clinique unique évocateur de SEP**).

La formation d'anticorps neutralisants n'a pas été associée à de nouveaux effets indésirables.

On a démontré *in vitro* qu'il y avait une réaction croisée entre EXTAVIA et l'interféron bêta naturel. Cette réaction n'ayant pas été étudiée *in vivo*, sa portée clinique est incertaine.

Les données sur les patients chez qui des anticorps neutralisants s'étaient formés et qui avaient terminé le traitement par EXTAVIA sont très peu nombreuses et peu probantes.

La décision de poursuivre ou d'abandonner le traitement doit être fondée sur l'activité clinique de la maladie plutôt que sur le résultat des tests de détection des anticorps neutralisants.

Système nerveux

Des cas de crises d'épilepsie ont été signalés pendant le traitement par l'interféron bêta. EXTAVIA doit être administré avec prudence en présence d'antécédents de convulsions et chez les patients qui reçoivent un traitement antiépileptique, en particulier les patients souffrant d'épilepsie dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par des antiépileptiques.

Ce médicament contient de l'albumine humaine, un dérivé du sang. Compte tenu du dépistage réalisé chez les donneurs et des procédés de fabrication, son utilisation est associée à un risque extrêmement faible de transmission de maladies virales. Il y a aussi un risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mais il est aussi considéré extrêmement faible. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de maladie de Creutzfeldt-Jakob n'a été décelé après l'administration d'albumine.

L'effet d'EXTAVIA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a pas été étudié. Les effets indésirables sur le système nerveux central associés à EXTAVIA pourraient compromettre la capacité de patients vulnérables à conduire et à utiliser des machines.

Fonction sexuelle/reproduction

Chez des singes rhésus femelles dont le cycle menstruel était normal, l'administration de doses de jusqu'à 0,33 mg (10,7 MUI)/kg/jour (ce qui équivaut à 32 fois la dose recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle) pendant trois cycles menstruels consécutifs n'a pas eu d'effet manifeste sur le cycle menstruel ni sur les bilans hormonaux (progestérone et estradiol). On ignore si les doses administrées chez l'animal auront les mêmes effets chez l'humain. On ne connaît pas les effets d'EXTAVIA chez les femmes dont les cycles menstruels sont normaux.

Microangiopathie thrombotique (MAT) et anémie hémolytique

Des cas de microangiopathie thrombotique se présentant sous la forme d'un purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) ou d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU), ayant parfois connu une issue fatale, ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'interférons bêta. Ces événements ont été rapportés à divers moments au cours du traitement et peuvent survenir entre plusieurs semaines et plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta. Les premières manifestations cliniques comprennent la thrombocytopénie, l'hypertension d'apparition nouvelle, la fièvre, des symptômes touchant le système nerveux central (p. ex., confusion et parésie) et l'altération de la fonction rénale. En présence des caractéristiques cliniques de la MAT, on recommande de soumettre le patient aux épreuves suivantes : détermination du taux sanguin de plaquettes et du taux sérique de lacticodéshydrogénase (LDH), dépistage de schistocytes (fragments d'érythrocytes) sur le frottis sanguin avec résultat négatif au test de Coombs et évaluation de la fonction rénale. Un traitement pour le PTT/SHU doit être amorcé rapidement, et l'arrêt immédiat du traitement par EXTAVIA est recommandé.

De plus, des cas d'anémie hémolytique (AH) non associés à une MAT, y compris des cas d'AH auto-immune, ont été signalés chez des patients traités à l'aide d'interférons bêta, dont EXTAVIA. Certains cas ont menacé le pronostic vital et d'autres ont été mortels.

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés durant le traitement par des produits d'interféron-bêta. Les événements ont été rapportés à divers moments durant le traitement et peuvent se produire plusieurs années après le traitement par l'interféron-bêta. On recommande une surveillance périodique des signes ou des symptômes précoces comme l'œdème, la protéinurie et l'altération de la fonction rénale, particulièrement chez les patients exposés à un risque élevé de néphropathie. Un traitement immédiat du syndrome néphrotique est nécessaire et l'arrêt du traitement par EXTAVIA doit être envisagé.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude clinique contrôlée sur EXTAVIA n'a été menée chez les femmes enceintes. Il convient d'éviter l'administration d'EXTAVIA pendant la grossesse, sauf si le besoin de ce médicament est clairement établi.

Lors d'une étude de registre menée en Europe, les données de 778 grossesses potentielles ont été recueillies chez des femmes atteintes de SEP traitées par un interféron bêta parmi cinq. Le taux de complications pendant la grossesse a été conforme à ceux indiqué dans les données publiées.

Les résultats d'une étude de registre rétrospective menée en Suède et en Finlande n'ont pas non plus indiqué d'augmentation du risque d'anomalies congénitales après une exposition au traitement en début de grossesse.

La durée d'exposition au traitement pendant le premier trimestre de grossesse était cependant incertaine, puisque les données ont été recueillies alors que l'utilisation d'un interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a été interrompu lors de la découverte ou de la confirmation de la grossesse. Trop peu de données sur l'exposition au traitement pendant les deuxième et troisième trimestres ont été recueillies pour établir si une telle exposition peut avoir des répercussions sur la santé de la mère ou celle du fœtus.

EXTAVIA n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 0,42 mg (13,3 MUI)/kg/jour chez le singe rhésus, mais a exercé un effet abortif lié à la dose quand il était administré à des doses allant de 0,028 mg (0,89 MUI)/kg/jour (2,8 fois la dose recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle) à 0,42 mg (13,3 MUI)/kg/jour (40 fois la dose recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle). Aucune malformation n'a été observée, ni chez les animaux survivants, ni dans les tissus analysés après avortement. On ignore si les doses administrées chez l'animal auront les mêmes effets chez l'être humain. Des doses plus faibles n'ont pas été étudiées chez le singe. Au cours de l'essai clinique sur le traitement de la SEP rémittente, il y a eu quatre avortements spontanés chez les femmes traitées par EXTAVIA et au cours de l'essai sur la SEP progressive secondaire, il y a eu deux avortements provoqués, soit un dans le groupe placebo et un dans le groupe traité par EXTAVIA, les taux d'incidence n'ayant pas été supérieurs à ceux observés dans la population générale. Administré à des singes rhésus du 20e au 70e jour de la gestation, EXTAVIA n'a pas eu d'effets tératogènes. On ignore cependant si EXTAVIA produit des effets tératogènes chez l'être humain. Aucune étude convenable et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes.

Les données actuelles ne permettent pas d'évaluer le risque d'avortement spontané chez les femmes enceintes exposées à un interféron bêta.

Femmes en âge de procréer : On ignore si les interférons altèrent l'efficacité des contraceptifs oraux.

Femmes qui allaitent : Aucune étude n'a été menée chez des femmes pendant l'allaitement. Le peu de données accessibles dans la littérature sur le passage de l'interféron bêta dans le lait maternel humain porte à croire que les taux d'interféron bêta passant dans le lait maternel sont faibles. Il n'est cependant pas possible d'exclure tout risque pour l'enfant allaité.

Il convient de soupeser les avantages de l'allaitement par rapport aux risques potentiels et au besoin médical d'un traitement par l'interféron bêta pour la patiente.

Enfant (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Renseignements à communiquer aux patients

Il faut dire aux patients qu'il y a un risque de lésions hépatiques pendant le traitement par l'interféron bêta et que des tests hépatiques fréquents sont nécessaires (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Les patients doivent aussi connaître les symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, tels qu'ictère, malaise, fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale, urine foncée et prurit, et savoir qu'ils doivent consulter leur médecin sans tarder si de tels symptômes surviennent.

Il faut apprendre aux patients comment s'injecter EXTAVIA en toute innocuité (voir ci-dessous et **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

***Directives d'auto-injection* :** On recommande que la première injection soit faite par un médecin ou sous la surveillance d'un médecin. Il faut apprendre aux patients à reconstituer et à s'injecter EXTAVIA de façon aseptique. Une lecture minutieuse de la **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR** est aussi recommandée.

Il faut dire aux patients de ne pas réutiliser les aiguilles et les seringues et de les jeter dans un contenant imperforable. Il faut leur expliquer comment se procurer un tel contenant et comment le jeter une fois qu'il est plein.

Quatre-vingt pour cent des patients ayant pris part aux deux essais cliniques contrôlés ont signalé des réactions au point d'injection au moins une fois au cours du traitement. L'expérience postcommercialisation confirme cette observation, les cas de nécrose au point d'injection étant peu fréquents.

La nécrose au point d'injection survient en général au début du traitement, la plupart des cas ayant été signalés au cours des deux ou trois premiers mois de traitement. Le nombre de points d'injection où une nécrose a été observée était variable.

Dans de rares cas, la nécrose s'étendait à la graisse sous-cutanée ou à l'hypoderme. La réponse au traitement par des antibiotiques et/ou des stéroïdes de la nécrose au point d'injection a été variable. Chez certains patients, on a effectué un débridement électif ou, plus rarement, une greffe cutanée pour favoriser la cicatrisation, qui pouvait prendre de trois à six mois.

Dans certains cas, les lésions cutanées nécrotiques se sont cicatrisées pendant le traitement par EXTAVIA et dans d'autres cas, de nouvelles lésions sont apparues même après l'arrêt du traitement.

Il faut évaluer avec soin la nature et la gravité de toute réaction signalée.

Afin de réduire au minimum le risque de nécrose au point d'injection, il faut dire aux patients de faire l'injection de façon aseptique et de changer chaque fois de point d'injection. Il faut vérifier périodiquement que le patient comprend et respecte les règles de l'asepsie.

L'incidence des réactions au point d'injection pourrait être réduite par l'utilisation d'un auto-injecteur. Au cours de l'étude clé menée auprès de patients présentant un seul épisode clinique évocateur de SEP, la majorité des patients ont utilisé un auto-injecteur. Des réactions au point d'injection et une nécrose au point d'injection ont été observées moins souvent au cours de cette étude qu'au cours des autres études clés.

Les symptômes pseudo-grippaux ne sont pas rares au début du traitement par EXTAVIA. Au cours des essais cliniques contrôlés sur la SEP, la prise d'acétaminophène et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était permise pour le soulagement de la fièvre ou de la myalgie.

Il faut avertir les patients de ne pas modifier la dose ou la fréquence des injections sans avoir consulté leur médecin.

Connaissance des réactions indésirables : Les patients doivent connaître les effets indésirables souvent associés au traitement par EXTAVIA, surtout les réactions au point d'injection et le syndrome pseudo-grippal (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il faut avertir les patients de signaler toute dépression ou idée suicidaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les patientes doivent être prévenues du pouvoir abortif d'EXTAVIA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les épreuves de laboratoire suivantes sont recommandées avant le début du traitement par EXTAVIA et périodiquement par la suite : épreuve de la fonction thyroïdienne, dosage de l'hémoglobine, numération globulaire et formule leucocytaire, numération plaquettaire et examens biochimiques sanguins, dont tests hépatiques. On recommande d'effectuer des tests hépatiques au départ, tous les mois pendant les six premiers mois de traitement et tous les six mois par la suite. Si les taux d'alanine-aminotransférase (ALT) atteignent cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut envisager une réduction de la dose ou l'abandon du traitement.

Un test de grossesse, une radiographie thoracique et un ECG doivent aussi être effectués avant le début du traitement. Une surveillance plus attentive de la numération globulaire, comprenant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, peut s'avérer nécessaire en présence d'anémie, de thrombocytopénie et/ou de leucopénie. Les patients présentant une neutropénie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler l'apparition de fièvre ou d'une infection. Des cas de thrombocytopénie comportant une baisse importante du nombre de plaquettes ont été rapportés.

Au cours des essais contrôlés sur la SEP, il y a eu un examen de suivi tous les trois mois. Selon le protocole des essais, le traitement par EXTAVIA devait être abandonné si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles devenait inférieur à 750/mm^3. Quand le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dépassait de nouveau 750/mm^3, on pouvait reprendre le traitement en réduisant la dose de 50 %. Aucun patient n'a été retiré des essais ou n'a reçu une dose réduite en raison d'une neutropénie ou d'une lymphopénie. De même, si les taux d'AST et d'ALT (SGOT et SGPT) dépassaient dix fois la limite supérieure de la normale ou si le taux de bilirubine sérique dépassait cinq fois la limite supérieure de la normale, le traitement était abandonné. Dans tous les cas, les anomalies des enzymes hépatiques ont disparu après l'arrêt du traitement. Une fois que les mesures étaient de nouveau inférieures à ces valeurs, on pouvait reprendre le traitement en réduisant la dose de 50 %, si la reprise du traitement était cliniquement justifiée. La dose a été réduite chez deux patients en raison d'une élévation des enzymes hépatiques; l'un d'eux a continué le traitement et l'autre a fini par être retiré de l'étude.

Au cours de l'étude menée chez des patients ayant présenté un seul épisode clinique évocateur de SEP, cinq patients traités par EXTAVIA (1,7 %) ont été retirés de l'étude en raison d'une élévation des enzymes hépatiques (AST/ALT), dont deux après réduction de la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables

Les réactions indésirables les plus souvent observées sont un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, transpiration, maux de tête ou myalgie) et les réactions au point d'injection (rougeur, enflure, coloration anormale, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques). La prise d'acétaminophène ou d'un AINS peut atténuer les symptômes pseudo-grippaux. Au cours des études sur le syndrome clinique isolé et la SEP progressive secondaire, la dose a été augmentée graduellement au début du traitement afin d'accroître la tolérabilité d'EXTAVIA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les réactions indésirables les plus graves ont été la microangiopathie thrombotique (MAT) et l'anémie hémolytique (AH) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo sur l'administration d'EXTAVIA (interféron bêta-1b) à la dose recommandée de 0,25 mg (8 MUI) à des patients atteints de SEP rémittente (n = 124) ou de SEP progressive secondaire (n = 360) et à des patients ayant présenté un seul épisode clinique évocateur de SEP

(n = 292). Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour en évaluer la fréquence.

1. SEP rémittente

Des réactions au point d'injection (85 %) et une nécrose au point d'injection (5 %) sont survenues après l'administration d'EXTAVIA. L'inflammation, la douleur, l'hypersensibilité, la nécrose et les réactions non spécifiques sont survenues significativement plus souvent ($p < 0,05$) dans le groupe recevant 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA que dans le groupe placebo. Les seuls effets graves ont été l'inflammation, la douleur et la nécrose. Le taux d'incidence des réactions au point d'injection a été calculé pendant une période de trois ans. Le taux d'incidence a diminué avec le temps, 79 % des patients ayant eu de telles réactions au cours des trois premiers mois de traitement par rapport à 47 % au cours des six derniers mois de traitement. Le délai médian de survenue de la première réaction au point d'injection a été de sept jours. Les patients ayant présenté des réactions au point d'injection ont signalé de telles réactions 183,7 jours par année. Trois patients du groupe recevant 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA se sont retirés de l'étude en raison de douleurs au point d'injection.

Un syndrome pseudo-grippal a été signalé chez 76 % des patients recevant 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA. On disait qu'un patient présentait un syndrome pseudo-grippal si au moins deux des symptômes suivants étaient présents : fièvre, frissons, myalgie, malaise ou transpiration. Seuls la myalgie, la fièvre et les frissons ont été graves chez plus de 5 % des patients. Le taux d'incidence du syndrome pseudo-grippal a aussi été calculé pendant une période de trois ans. Le taux d'incidence a diminué avec le temps : un syndrome pseudo-grippal est survenu chez 60 % des patients au cours des trois premiers mois de traitement et 10 % des patients au cours des six derniers mois de traitement. Le délai médian de survenue du syndrome pseudo-grippal a été de 3,5 jours et la durée médiane par patient a été de 7,5 jours par année.

Des troubles menstruels ont été signalés par 21 (28 %) des 76 femmes en âge de procréer traitées par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA, par rapport à 10 (13 %) des 76 femmes du groupe placebo. Les troubles, tous d'intensité légère ou modérée, comprenaient pertes et microrragies intermenstruelles, règles précoces ou tardives, réduction de la durée de l'écoulement menstruel et formation de caillots et microrragies pendant les règles.

Des troubles mentaux tels que dépression, anxiété, labilité émotionnelle, dépersonnalisation, tentatives de suicide et confusion ont été observés au cours de cette étude. La confusion a entraîné le retrait de deux patients. Un suicide et quatre tentatives de suicide ont aussi été signalés. On ne sait pas si ces symptômes pourraient être liés au fondement neurologique sous-jacent de la SEP, au traitement par EXTAVIA ou aux deux. Des symptômes semblables ont été observés chez des patients traités par l'interféron alpha et on croit que les deux interférons agissent par l'entremise du même récepteur. Les patients qui présentent de tels symptômes doivent être suivis de près et l'abandon du traitement doit être envisagé.

D'autres effets indésirables cliniques et biologiques courants associés à EXTAVIA sont énumérés ci-dessous. L'incidence de ces effets au cours de l'essai contrôlé a été d'au moins 5 % parmi les 124 patients atteints de SEP ayant reçu 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA tous les deux jours pendant jusqu'à trois ans et au moins deux fois plus élevée que celle observée chez les 123 patients du groupe placebo. Les effets indésirables cliniques et biologiques courants associés à EXTAVIA ont été les suivants :

- réaction au point d'injection (85 %)
- nombre de lymphocytes inférieur à 1500/mm^3 (82 %)
- taux d'ALT (SGPT) supérieur à 5 fois la valeur initiale (19 %)
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm^3 (18 %)
- troubles menstruels (17 %)
- nombre de globules blancs inférieur à 3000/mm^3 (16 %)
- palpitations (8 %)
- dyspnée (8 %)
- cystite (8 %)
- hypertension (7 %)
- douleur mammaire (7 %)
- tachycardie (6 %)
- troubles gastro-intestinaux (6 %)
- taux de bilirubine totale supérieur à 2,5 fois la valeur initiale (6 %)
- somnolence (6 %)
- laryngite (6 %)
- douleur pelvienne (6 %)
- ménorragie (6 %)
- nécrose au point d'injection (5 %)
- troubles vasculaires périphériques (5 %).

Au total, 277 patients atteints de SEP ont été traités par EXTAVIA à des doses de 0,025 mg (0,8 MUI) à 0,5 mg (16 MUI). Au cours des trois premières années de traitement, les effets indésirables cliniques ou biologiques suivants, non mentionnés ci-dessus, ont entraîné le retrait de l'essai :

- fatigue (2 %, six patients)
- arythmie cardiaque (< 1 %, un patient)
- urticaire allergique en réaction à l'injection (< 1 %, un patient)
- maux de tête (< 1 %, un patient)
- réactions indésirables non précisées (< 1 %, un patient)

- «le patient se sent malade» (< 1 %, un patient).

Le tableau suivant présente les effets indésirables et anomalies biologiques dont l'incidence au cours de l'essai clinique contrôlé a été d'au moins 2 % parmi les 124 patients traités par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA tous les deux jours pendant une période allant jusqu'à trois ans et d'au moins 2 % plus élevée que celle observée chez les 123 patients du groupe placebo. La classification des effets indésirables a été refaite au moyen du dictionnaire COSTART standard pour réduire le nombre total de termes employés au Tableau 1. Ont été exclus les termes si généraux qu'ils étaient insignifiants ainsi que les effets dont le lien avec le médicament était vague.

Tableau 1 : Effets indésirables et anomalies biologiques (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients et pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP rémittente

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 123	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 124
Infections et infestations		
Sinusite	26 %	36 %
Laryngite	2 %	6 %
Néoplasmes bénins, malins et non précisés		
Kyste	2 %	4 %
Néoplasme mammaire	0 %	2 %
Troubles du sang et du système lymphatique		
Lymphadénopathie	11 %	14 %
Troubles endocriniens		
Goitre	0 %	2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Glucose < 55 mg/dL	13 %	15 %
Prise de poids	0 %	4 %
Perte de poids	2 %	4 %
Troubles psychiatriques		
Dépression	24 %	25 %
Anxiété	13 %	15 %
Nervosité	5 %	8 %
Tentative de suicide	0 %	2 %
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	28 %	35 %
Hypertonie	24 %	26 %
Myasthénie	10 %	13 %
Migraine	7 %	12 %
Somnolence	3 %	6 %
Confusion	2 %	4 %
Troubles de la parole	1 %	3 %
Convulsions	0 %	2 %
Hyperkinésie	0 %	2 %
Amnésie	0 %	2 %
Troubles oculaires		
Conjonctivite	10 %	12 %
Vision anormale	4 %	7 %
Troubles cardiaques		

Tableau 1 : Effets indésirables et anomalies biologiques (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients et pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP rémittente

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 123	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 124
Palpitations[a]	2 %	8 %
Tachycardie	3 %	6 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 %	7 %
Troubles vasculaires périphériques	2 %	5 %
Hémorragie	1 %	3 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée[a]	2 %	8 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	29 %	35 %
Douleur abdominale	24 %	32 %
Constipation	18 %	24 %
Vomissements	19 %	21 %
Trouble gastro-intestinal	3 %	6 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Transpiration[a]	11 %	23 %
Alopécie	2 %	4 %
Nécrose	0 %	2 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Myalgie[a]	28 %	44 %
Douleur pelvienne	3 %	6 %
Troubles rénaux et urinaires		
Cystite	4 %	8 %
Miction impérieuse	2 %	4 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Dysménorrhée	11 %	18 %
Troubles menstruels[a]	8 %	17 %
Métrorragie	8 %	15 %
Douleur mammaire	3 %	7 %
Ménorragie	3 %	6 %
Mastose sclérokystique	1 %	3 %
Troubles généraux et du point d'administration		
Réaction au point d'injection[a]	37 %	85 %
Maux de tête	77 %	84 %
Syndrome pseudo-grippal[a]	56 %	76 %
Fièvre[a]	41 %	59 %
Douleur	48 %	52 %
Asthénie[a]	35 %	49 %
Frissons[a]	19 %	46 %
Malaise[a]	3 %	15 %
Œdème généralisé	6 %	8 %
Nécrose au point d'injection[a]	0 %	5 %
Investigations		
Nombre de lymphocytes < 1500/mm^3	67 %	82 %
ALT (SGPT) > 5 fois la valeur initiale[a]	6 %	19 %
NAPN < 1500/mm^3[a]	6 %	18 %

Tableau 1 : Effets indésirables et anomalies biologiques (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients et pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP rémittente

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 123	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 124
Nombre de globules blancs < 3000/mm^3[a]	5 %	16 %
Bilirubine totale > 2,5 fois la valeur initiale	2 %	6 %
Protéinurie > 1+	3 %	5 %
AST (SGOT) > 5 fois la valeur initiale[a]	0 %	4 %

[a] Lien significatif avec le traitement par EXTAVIA^{MD} ($p < 0,05$)

Les chiffres du Tableau 1 ne peuvent être utilisés pour prédire l'incidence des effets secondaires en pratique médicale courante, car les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux observés au cours des essais cliniques. Le médecin prescripteur peut toutefois se servir de ces chiffres pour estimer dans quelle mesure les facteurs liés et non liés au médicament contribuent au taux d'incidence des effets secondaires dans la population étudiée.

2. SEP progressive secondaire

Le Tableau 2 présente les effets indésirables dont l'incidence a été d'au moins 2 % chez les patients ayant reçu 8 MUI d'EXTAVIA ou un placebo pendant jusqu'à trois ans ou ceux dont l'incidence a été au moins 2 % plus élevée dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire. Les effets indésirables dont l'incidence a été significativement plus élevée dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo figurent également au Tableau 2 ($p < 0,05$).

Tableau 2 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients ou pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 358	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 360
Infections et infestations		
Rhinite	32 %	28 %
Infection des voies urinaires	25 %	22 %
Pharyngite	20 %	16 %
Infection	11 %	13 %
Bronchite	12 %	9 %
Sinusite	6 %	6 %
Pneumonie	5 %	5 %
Abcès[a]	2 %	4 %
Infection des voies respiratoires supérieures	2 %	3 %
Herpès simplex	2 %	3 %
Herpès zoster	2 %	1 %
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie[a]	5 %	10 %
Lymphadénopathie	1 %	3 %
Anémie	5 %	2 %

Tableau 2 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients ou pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 358	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 360
Ecchymose	2 %	1 %
Troubles du système immunitaire		
Réaction allergique	3 %	2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte de poids	3 %	2 %
Hypercholestérolémie	2 %	1 %
Troubles psychiatriques		
Dépression	31 %	27 %
Insomnie	8 %	12 %
Labilité émotionnelle	11 %	8 %
Anxiété	5 %	6 %
Nervosité	3 %	4 %
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	41 %	47 %
Hypertonie[a]	31 %	41 %
Myasthénie	40 %	39 %
Neuropathie	41 %	38 %
Paresthésie	39 %	35 %
Démarche anormale	34 %	34 %
Ataxie	23 %	19 %
Étourdissements	14 %	14 %
Incoordination	13 %	11 %
Vertiges	12 %	8 %
Paralysie	10 %	8 %
Somnolence	8 %	8 %
Tremblements	9 %	6 %
Troubles du sommeil	5 %	6 %
Hypesthésie	4 %	6 %
Névralgie	7 %	5 %
Dyskinésie	6 %	5 %
Migraine	3 %	4 %
Paralysie spastique	1 %	3 %
Troubles de la parole	5 %	2 %
Dysarthrie	4 %	2 %
Convulsions	2 %	2 %
Hyperesthésie	2 %	2 %
Névrite optique	2 %	2 %
Amnésie	3 %	1 %
Hémiplégie	2 %	1 %
Anomalie de la pensée	2 %	1 %
Myoclonie	2 %	0 %
Troubles oculaires		
Vision anormale	15 %	11 %
Amblyopie	10 %	7 %
Diplopie	9 %	7 %
Douleur oculaire	5 %	4 %
Trouble oculaire	2 %	3 %

Tableau 2 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients ou pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 358	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 360
Conjonctivite	3 %	2 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Otite moyenne	3 %	2 %
Surdité	3 %	1 %
Trouble de l'oreille	2 %	1 %
Acouphène	2 %	1 %
Troubles cardiaques		
Palpitations	3 %	2 %
Syncope	3 %	2 %
Tachycardie	1 %	2 %
Troubles vasculaires		
Vasodilatation	4 %	6 %
Troubles vasculaires périphériques	5 %	5 %
Hypertension[a]	2 %	4 %
Hypotension	4 %	2 %
Hémorragie	2 %	2 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Aggravation de la toux	10 %	5 %
Dyspnée	2 %	3 %
Mal de gorge	1 %	2 %
Asthme	2 %	1 %
Douleur du thorax	2 %	1 %
Modification de la voix	2 %	1 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	13 %	13 %
Constipation	12 %	12 %
Douleur abdominale[a]	6 %	11 %
Diarrhée	10 %	7 %
Gastro-entérite	5 %	6 %
Vomissements	6 %	4 %
Dysphagie	5 %	4 %
Trouble gastro-intestinal	5 %	4 %
Problème dentaire	4 %	4 %
Dyspepsie	4 %	4 %
Anorexie	2 %	4 %
Flatulence	1 %	3 %
Incontinence fécale	3 %	2 %
Gastrite	2 %	2 %
Douleur gastro-intestinale	0 %	2 %
Gingivite	0 %	2 %
Sécheresse buccale	2 %	1 %
Colite	2 %	0 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Rash[a]	12 %	20 %
Augmentation de la transpiration	6 %	6 %
Prurit	6 %	6 %
Trouble cutané	4 %	4 %

Tableau 2 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients ou pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 358	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 360
Eczéma	4 %	2 %
Alopécie	2 %	2 %
Acné	2 %	2 %
Sécheresse de la peau	3 %	1 %
Hématome sous-cutané	3 %	1 %
Séborrhée	2 %	1 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	24 %	26 %
Myalgie[a]	9 %	23 %
Arthralgie	20 %	20 %
Douleur des membres	12 %	14 %
Cervicalgie	6 %	5 %
Douleur thoracique	4 %	5 %
Fracture (non spontanée)	5 %	3 %
Crampes musculaires	3 %	3 %
Fracture spontanée	3 %	3 %
Arthrite	1 %	2 %
Trouble articulaire	1 %	2 %
Troubles rénaux et urinaires		
Incontinence urinaire	15 %	8 %
Miction impérieuse	7 %	8 %
Trouble des voies urinaires	10 %	7 %
Cystite	9 %	7 %
Pollakiurie	5 %	6 %
Rétention urinaire	6 %	4 %
Dysurie	2 %	2 %
Nycturie	1 %	2 %
Pyélonéphrite	0 %	2 %
Douleur rénale	2 %	0 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Métrorragie	6 %	12 %
Troubles menstruels	13 %	9 %
Impuissance	4 %	7 %
Vaginite	4 %	3 %
Aménorrhée	4 %	3 %
Ménopause	4 %	2 %
Ménorragie	4 %	2 %
Candidose vaginale	2 %	2 %
Troubles de la prostate	1 %	2 %
Douleur mammaire	2 %	1 %
Troubles généraux et du point d'administration		
Asthénie	58 %	63 %
Syndrome grippal[a]	40 %	61 %
Inflammation au point d'injection[a]	4 %	48 %
Réaction au point d'injection[a]	10 %	46 %
Fièvre[a]	13 %	40 %
Douleur	25 %	31 %

Tableau 2 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 2 % des patients ou pour lesquels il y a eu une différence de plus de 2 % entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Placebo n = 358	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) n = 360
Frissons[a]	7 %	23 %
Douleur au point d'injection	5 %	9 %
Malaise	5 %	8 %
Œdème périphérique	7 %	7 %
Nécrose au point d'injection[a]	0 %	5 %
Frissons et fièvre[a]	0 %	3 %
Hémorragie au point d'injection	2 %	2 %
Investigations		
Anomalies des épreuves de laboratoire	1 %	3 %
Anomalies des tests hépatiques	1 %	3 %
Élévation de la SGPT	2 %	2 %
Lésions, intoxications et complications liées aux injections		
Blessure accidentelle	17 %	14 %

[a] Lien significatif avec le traitement par EXTAVIA ($p < 0,05$)

Soixante-quatorze (74) patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (23 patients du groupe placebo et 51 patients traités par EXTAVIA). Significativement plus de patients traités par EXTAVIA que de patients du groupe placebo ont abandonné le traitement en raison de réactions au point d'injection ($p < 0,05$). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement étaient liés au système nerveux, la dépression ayant été le plus fréquent d'entre eux (sept patients du groupe placebo et onze patients traités par EXTAVIA).

3. Épisode clinique unique évocateur de SEP

Le Tableau 3 présente l'incidence de tous les effets indésirables signalés au cours de l'étude de deux ans chez au moins 1 % des patients traités par 8 MUI d'EXTAVIA et dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents liés à EXTAVIA ont été réaction au point d'injection (48,3 %), syndrome grippal (44,2 %), maux de tête (26,7 %) et asthénie (21,6 %).

La fréquence de certains effets indésirables a considérablement diminué entre la première et la deuxième année de l'étude. La proportion de patients traités par EXTAVIA ayant présenté un syndrome grippal a été de 42 % la première année et de 13 % la deuxième année. De plus, les réactions au point d'injection ont été moins fréquentes au cours de la deuxième année (30 %) que de la première année (46 %).

Tableau 3 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 1 % des patients et plus souvent dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo chez des patients présentant un seul épisode de démyélinisation évocateur de SEP

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable (terme privilégié selon la version 9.0 de MedDRA)	Placebo (n = 176)	EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) (n = 292)
Infections et infestations		
Infection	3,4 %	5,8 %

Tableau 3 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 1 % des patients et plus souvent dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo chez des patients présentant un seul épisode de démyélinisation évocateur de SEP

Classe de systèmes d'organes **Effet indésirable (terme privilégié selon la version 9.0 de MedDRA)**	**Placebo (n = 176)**	**EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) (n = 292)**
Herpès simplex	1,1 %	1,4 %
Abcès dentaire	0,6 %	1,0 %
Herpès zoster	0 %	1,0 %
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie[a]	5,7 %	18,2 %
Lymphadénopathie	0,6 %	1,4 %
Thrombocytopénie	0,6 %	1,4 %
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	1,7 %	4,5 %
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	1,1 %	1,4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	0 %	1,0 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4,0 %	8,2 %
Labilité émotionnelle	2,3 %	4,1 %
Nervosité	1,1 %	1,4 %
Troubles du système nerveux		
Maux de tête[a]	17,0 %	26,7 %
Névrite optique	2,3 %	2,7 %
Migraine	1,7 %	2,4 %
Hypertonie	1,1 %	2,1 %
Anomalie du champ visuel	0 %	1,4 %
Hémiplégie	0,6 %	1,0 %
Myoclonie	0 %	1,0 %
Troubles oculaires		
Trouble visuel[a]	0,6 %	3,4 %
Douleur oculaire	2,8 %	3,1 %
Vision trouble	0 %	1,7 %
Conjonctivite	1,1 %	1,4 %
Diplopie	0,6 %	1,0 %
Troubles cardiaques		
Palpitations	0,6 %	1,4 %
Tachycardie	0 %	1,4 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	0 %	2,1 %
Hypotension	0 %	1,4 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2,3 %	2,4 %
Épistaxis	0,6 %	1,4 %
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements[a]	1,1 %	5,1 %
Douleur abdominale	2,8 %	4,8 %
Diarrhée	1,7 %	4,1 %
Problème dentaire	1,7 %	2,4 %
Gastrite	0,6 %	1,7 %

Tableau 3 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 1 % des patients et plus souvent dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo chez des patients présentant un seul épisode de démyélinisation évocateur de SEP

Classe de systèmes d'organes **Effet indésirable (terme privilégié selon la version 9.0 de MedDRA)**	**Placebo (n = 176)**	**EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) (n = 292)**
Stomatite aphteuse	0,6 %	1,4 %
Constipation	0,6 %	1,0 %
Glossodynie	0 %	1,0 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Rash[a]	2,8 %	11,0 %
Hyperhidrose	1,1 %	2,1 %
Prurit	1,1 %	2,1 %
Urticaire	0,6 %	2,1 %
Trouble cutané	0 %	1,4 %
Psoriasis	0,6 %	1,0 %
Eczéma	0 %	1,0 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	6,8 %	9,9 %
Douleur des membres	3,4 %	6,2 %
Arthralgie	5,7 %	5,8 %
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	1,1 %	2,7 %
Incontinence urinaire	0,6 %	1,0 %
Miction impérieuse	0,6 %	1,0 %
Nycturie	0 %	1,0 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Dysménorrhée[b]	0 %	2,4 %
Trouble de l'éjaculation[c]	0 %	2,4 %
Métrorragie[b]	0 %	1,9 %
Candidose vaginale[b]	0 %	1,4 %
Impuissance[c]	0 %	1,2 %
Troubles généraux et du point d'administration		
Réaction au point d'injection[a]	8,5 %	48,3 %
Syndrome pseudo-grippal[a]	18,2 %	44,2 %
Asthénie	17,0 %	21,6 %
Pyrexie[a]	4,5 %	13,0 %
Douleur au point d'injection	2,8 %	5,8 %
Frissons[a]	1,1 %	5,5 %
Douleur	4,0 %	4,1 %
Trouble de la démarche	0,6 %	2,1 %
Malaise	0,6 %	1,0 %
Douleur thoracique	0 %	1,0 %
Inflammation au point d'injection	0 %	1,0 %
Nécrose au point d'injection	0 %	1,0 %
Investigations		
Élévation de l'alanine-aminotransférase[a]	4,5 %	15,4 %
Élévation de l'aspartate-aminotransférase[a]	2,8 %	11,0 %
Anomalies des tests hépatiques[a]	1,1 %	5,5 %
Anomalies des épreuves de laboratoire	1,7 %	2,1 %
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	0,6 %	1,0 %

Tableau 3 : Effets indésirables (sans égard à la causalité) observés chez au moins 1 % des patients et plus souvent dans le groupe traité par EXTAVIA que dans le groupe placebo chez des patients présentant un seul épisode de démyélinisation évocateur de SEP

Classe de systèmes d'organes **Effet indésirable (terme privilégié selon la version 9.0 de MedDRA)**	**Placebo** **(n = 176)**	**EXTAVIA** **0,25 mg (8 MUI)** **(n = 292)**
Lésions, intoxications et complications liées aux injections		
Blessure	4,0 %	5,5 %
Hématome sous-cutané	2,8 %	3,4 %
Complications après les injections	0 %	1,4 %

[a] Lien significatif avec le traitement par EXTAVIA ($p < 0,05$)
[b] Chez les femmes seulement (n = 207)
[c] Chez les hommes seulement (n = 85)

Des effets indésirables graves ont été signalés par une même proportion des patients (6,8 %) des deux groupes traités. Huit patients traités par EXTAVIA (2,7 %) ont présenté des effets indésirables ayant entraîné le retrait prématuré de l'étude.

Une analyse intégrée couvrant une période de trois ans a été effectuée sur les données sur l'innocuité provenant de l'étude de deux ans contrôlée par placebo et de l'étude de suivi prévue au préalable. Le Tableau 4 présente les effets indésirables observés chez au moins 10 % de tous les patients.

Tableau 4 : Incidence des effets indésirables observés chez au moins 10 % de tous les patients selon l'analyse intégrée de trois ans

Classe de systèmes d'organes **Effet indésirable (terme privilégié selon la version 11.0 de MedDRA)**	**Traitement différé** **(n = 176)**	**Traitement rapide** **(n = 292)**
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	29,5 %	26,0 %
Pharyngite	13,6 %	12,7 %
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie	12,5 %	22,3 %
Troubles psychiatriques		
Dépression	20,5 %	15,4 %
Insomnie	10,2 %	10,6 %
Troubles du système nerveux		
Poussées de sclérose en plaques	43,2 %	30,1 %
Mal de tête	27,8 %	31,8 %
Paresthésie	24,4 %	25,0 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Rash	8,5 %	14,4 %
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	10,2 %	13,0 %
Troubles généraux et du point d'administration		
Réactions au point d'injection (divers types) [a]	41,5 %	57,2 %
Syndrome pseudo-grippal[b]	47,7 %	51,4 %
Asthénie	26,7 %	25,7 %
Pyrexie	9,7 %	15,8 %
Investigations		

Tableau 4 : Incidence des effets indésirables observés chez au moins 10 % de tous les patients selon l'analyse intégrée de trois ans

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable (terme privilégié selon la version 11.0 de MedDRA)	Traitement différé (n = 176)	Traitement rapide (n = 292)
Augmentation de l'ALT (SGPT)	6,8 %	15,8 %

Abréviations : ALT – alanine-aminotransférase; SGPT – transaminase glutamique pyruvique sérique

[a] Réactions au point d'injection (divers types) : tout effet indésirable au point d'injection, soit œdème au point d'injection, 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 et réaction au point d'injection.

[b] Syndrome pseudo-grippal : syndrome grippal et/ou présence d'au moins deux des symptômes suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise ou transpiration.

Les symptômes pseudo-grippaux et les réactions au point d'injection ont été moins fréquents qu'au cours des autres études clés. Afin d'accroître la tolérabilité d'EXTAVIA, la dose a été augmentée graduellement et les patients ont pris des AINS au début du traitement. En outre, la majorité des patients ont utilisé un auto-injecteur pendant toute la durée de l'étude.

Les paragraphes suivants présentent d'autres effets indésirables observés avant la commercialisation chez 1440 patients ayant reçu diverses doses d'EXTAVIA. Comme la plupart de ces effets ont été observés au cours d'études ouvertes et non contrôlées, le rôle d'EXTAVIA dans leur survenue ne peut être déterminé avec certitude.

Troubles du sang et du système lymphatique : leucémie chronique lymphoïde, taux d'hémoglobine inférieur à 9,4 g/100 mL, pétéchies, nombre de plaquettes inférieur à 75 000/mm^3 et splénomégalie.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, cardiomégalie, arrêt cardiaque, ischémie cérébrale, endocardite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, épanchement péricardique, syncope, extrasystoles ventriculaires et fibrillation ventriculaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité, otalgie, otite externe et otite moyenne.

Troubles endocriniens : syndrome de Cushing, diabète insipide, diabète sucré, hypothyroïdie et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles oculaires : blépharite, cécité, sécheresse oculaire, diplopie, iritis, kératoconjonctivite, mydriase, photophobie, rétinite et anomalie du champ visuel.

Troubles gastro-intestinaux : stomatite aphteuse, ascite, cardiospasme, chéilite, cholécystite, lithiase biliaire, ulcère duodénal, sécheresse buccale, entérite, œsophagite, fécalome, incontinence fécale, flatulence, gastrite, gingivite, glossite, hématémèse, iléus, ptyalisme, occlusion intestinale, méléna, nausées, leucoplasie buccale, candidose buccale, pancréatite, proctite, hypertrophie des glandes salivaires, ulcère gastrique, agueusie, dysgueusie et ténesme.

Troubles généraux et du point d'administration : œdème, hernie, hypothermie et photosensibilité.

Troubles hépatobiliaires : phosphatase alcaline plus de 5 fois la valeur initiale, hépatite et hépatomégalie.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactoïde.

Infections et infestations : abcès, cellulite, infection, abcès périodontique, péritonite et septicémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : intolérance à l'alcool, taux de calcium supérieur à 11,5 mg/dL, taux de glucose supérieur à 160 mg/dL, glycosurie, réaction hypoglycémique, cétose et soif.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthrite, arthrose, bursite, dystonie, crampes dans les jambes, atrophie musculaire, myopathie, myosite, ptose et ténosynovite.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés : adénome, cancer du poumon, néoplasie hépatique, sarcome, néoplasme cutané bénin, cancer de la peau, angiome stellaire et néoplasme utérin.

Troubles du système nerveux : démarche anormale, syndrome cérébral aigu, aphasie, ataxie, œdème cérébral, syndrome cérébral chronique, coma, délire, encéphalopathie, paralysie faciale, pied tombant, hémiplégie, hydrocéphalie, hypoalgésie, hyperesthésie, incoordination, baisse de la libido, méningite, névralgie, neuropathie, nystagmus, crise oculogyre, ophtalmoplégie, œdème papillaire, paralysie, diminution des réflexes, choc, hématome sous-dural, torticolis et tremblements.

Troubles psychiatriques : agitation, apathie, illusions, démence, dépersonnalisation, euphorie, hallucinations, réaction maniaque, névrose, réaction paranoïde, psychose et stupeur.

Troubles rénaux et urinaires : anurie, taux d'azote uréique sanguin supérieur à 40 mg/dL, hématurie, calculs rénaux, insuffisance rénale, trouble des tubules rénaux, néphrite, nycturie, oligurie, polyurie, urétrite, incontinence urinaire et rétention urinaire.

Affections de l'appareil reproducteur et des seins : balanite, engorgement mammaire, cervicite, épididymite, gynécomastie, impuissance, leucorrhée, salpingite et augmentation de la taille des fibromyomes utérins.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : apnée, asthme, atélectasie, cyanose, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, hypoventilation, hypoxie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, parosmie, épanchement pleural, pneumonie et pneumothorax.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite de contact, érythème noueux, dermatite exfoliatrice, furonculose, hirsutisme, leucodermie, dermatite lichénoïde, rash maculopapuleux, psoriasis, séborrhée, hypertrophie cutanée, nécrose cutanée, ulcère cutané, urticaire et rash vésiculobulleux.

Troubles vasculaires : hémorragie cérébrale, hémorragie digestive, hypotension, hypertension intracrânienne, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, hémorragie rectale, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombophlébite, thrombose, hémorragie vaginale, varices, angiospasme et augmentation de la pression veineuse.

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

1. SEP rémittente

Au cours de l'étude sur la SEP rémittente, les anomalies les plus courantes des épreuves de laboratoire ont été les suivantes :

- nombre de lymphocytes inférieur à 1500/mm^3 (82 %)
- taux d'ALT (SGPT) supérieur à 5 fois la valeur initiale (19 %)
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm^3 (18 %) (ce nombre n'a été inférieur à 500/mm^3 chez aucun patient)
- nombre de globules blancs inférieur à 3000/mm^3 (16 %)
- taux de bilirubine totale supérieur à 2,5 fois la valeur initiale (6 %).

Trois patients du groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA ont été retirés de l'étude en raison d'anomalies des enzymes hépatiques, dont un après réduction de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

2. SEP progressive secondaire

Significativement plus de patients recevant le traitement actif (14,4 % par rapport à 4,7 % dans le groupe placebo) ont présenté une élévation du taux d'ALT (SGPT) (> 5 fois la valeur initiale). Il y a aussi eu des élévations des taux d'AST (SGOT) et de gamma-GT pendant toute la durée de l'étude dans le groupe traité par EXTAVIA. Dans le groupe traité par EXTAVIA, la plupart des anomalies du taux d'ALT (SGPT) ont disparu d'elles-mêmes pendant le traitement, mais certaines ont disparu après réduction de la dose ou interruption temporaire du traitement.

On a observé une lymphopénie (< 1500/mm^3) chez 90,9 % des patients traités par EXTAVIA par rapport à 74,3 % de ceux du groupe placebo et une neutropénie (< 1400/mm^3) chez 18,0 % des patients traités par EXTAVIA et 5,1 % de ceux du groupe placebo.

3. Épisode clinique unique évocateur de SEP

L'incidence des anomalies suivantes des épreuves de laboratoire a été significativement plus élevée dans le groupe traité par EXTAVIA :

- nombre de lymphocytes inférieur à 1500/mm^3 – EXTAVIA : 79,1 %; placebo : 45,5 %
- taux d'ALT (SGPT) supérieur à 5 fois la valeur initiale – EXTAVIA : 17,8 %; placebo : 4,5 %
- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm^3 – EXTAVIA : 10,6 %; placebo : 2,3 %
- nombre de globules blancs inférieur à 3000/mm^3 – EXTAVIA : 10,6 %; placebo : 1,7 %
- taux d'AST (SGOT) supérieur à 5 fois la valeur initiale – EXTAVIA : 6,2 %; placebo : 0,6 %.

On a signalé une anomalie de grade 3 ou 4 des taux de bilirubine chez cinq patients traités par EXTAVIA et un patient du groupe placebo.

Cinq patients ont abandonné le traitement par EXTAVIA en raison d'élévations des résultats des tests hépatiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

On n'a pas signalé de différences pertinentes entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo pour ce qui est du bilan lipidique, des paramètres de la fonction thyroïdienne, des autres paramètres de la chimie sérique et des paramètres de l'analyse d'urine.

Réactions indésirables au médicament observées depuis la commercialisation

Depuis la commercialisation, on a signalé de rares cas de réaction hépatique indésirable, dont hépatite auto-immune, hépatite et insuffisance hépatique exigeant une transplantation hépatique.

Les réactions indésirables au médicament suivantes, dont la fréquence n'a pu être estimée, ont également été relevées dans le cadre de la pharmacovigilance :

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie, thrombocytopénie, microangiopathie thrombotique et anémie hémolytique*.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et dysfonctionnement thyroïdien.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : élévation du taux sanguin de triglycérides, anorexie, perte de poids et gain de poids.

Troubles rénaux et urinaires : syndrome néphrotique.

Troubles psychiatriques : anxiété, confusion et labilité émotionnelle.

Troubles du système nerveux : convulsions, étourdissements et symptômes psychotiques.

Troubles cardiaques : cardiomyopathie, palpitations et tachycardie.

Troubles vasculaires : vasodilatation.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme; des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) ont été signalés avec des produits d'interféron-bêta.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, pancréatite et vomissements.

Troubles hépatobiliaires : élévation du taux de gamma-GT.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, prurit, coloration anormale de la peau et urticaire.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse.

Affections de l'appareil reproducteur et des seins : ménorragie.

Troubles généraux et au point d'administration : syndrome de fuite capillaire mortel**

* Certains cas ont menacé le pronostic vital et d'autres ont été mortels.
** L'administration de cytokines à des patients présentant une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à la survenue de ce syndrome.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions entre EXTAVIA et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée, mais des patients traités par EXTAVIA (n = 180) ont reçu des corticostéroïdes ou de la corticotrophine (ACTH) pendant des périodes de jusqu'à 28 jours contre les poussées.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée chez les patients atteints de sclérose en plaques, l'emploi d'EXTAVIA en association avec des immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandé.

L'administration d'EXTAVIA à trois patients cancéreux à des doses allant de 0,025 mg (0,8 MUI) à 2,2 mg (71 MUI) a produit une inhibition liée à la dose de l'élimination de l'antipyrine. L'effet d'EXTAVIA sur le métabolisme des médicaments chez les patients atteints de SEP est inconnu.

On a signalé que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P_{450} chez l'être humain et l'animal. La prudence s'impose lorsque EXTAVIA est associé à des médicaments dont l'index thérapeutique est étroit et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P_{450}. On redoublera de prudence en présence d'un traitement concomitant exerçant un effet sur le système hématopoïétique.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas déterminé si le médicament avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

POUR ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE SEULEMENT

EXTAVIA (interféron bêta-1b) ne doit être prescrit que par des cliniciens qui s'y connaissent en matière de diagnostic et de traitement de la SEP (ou après consultation de tels cliniciens).

Dose recommandée et réglage de la posologie

La dose de EXTAVIA recommandée tant chez les patients atteints de SEP rémittente que de SEP progressive secondaire est de 0,25 mg (8 MUI) par voie sous-cutanée tous les deux jours. Des données limitées sur l'activité d'une dose plus faible chez des patients atteints de SEP rémittente sont présentées à la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**.

Au cours des études sur le syndrome clinique isolé et la SEP progressive secondaire, la dose a été augmentée graduellement au début du traitement afin d'accroître la tolérabilité d'EXTAVIA.

Au cours de l'étude menée auprès de patients ayant présenté un seul épisode clinique évocateur de SEP (syndrome clinique isolé), la dose a été augmentée selon le calendrier présenté au Tableau 5.

Tableau 5 : Calendrier du réglage de la posologie[a]

Jour de traitement	Dose	Volume
1, 3, 5	0,0625 mg (2 MUI)	0,25 mL
7, 9, 11	0,125 mg (4 MUI)	0,5 mL
13, 15, 17	0,1875 mg (6 MUI)	0,75 mL
≥ 19	0,250 mg (8 MUI)	1,0 mL

[a] Calendrier utilisé au cours de l'étude menée auprès de patients ayant présenté un seul épisode clinique évocateur de SEP. La période de réglage de la dose peut être modifiée en cas de réactions indésirables importantes.

Au cours de l'étude sur la SEP progressive secondaire, les patients ont reçu la moitié de la dose (4 MUI par voie sous-cutanée tous les deux jours) pendant deux semaines avant de passer à la dose recommandée de 8 MUI (par voie sous-cutanée tous les deux jours).

Durée du traitement : On a peu de données sur l'efficacité d'EXTAVIA sur la SEP rémittente au-delà de deux ans. Pour ce qui est de la SEP progressive secondaire, il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité au-delà de trois ans.

Chez les patients ayant présenté un seul épisode clinique évocateur de SEP, l'efficacité a été démontrée pendant une période de trois ans.

Dose oubliée

Si on omet une injection, il faut la faire dès que possible et faire la suivante deux jours plus tard.

Administration

Le capuchon de caoutchouc amovible de la seringue préremplie de diluant (chlorure de sodium à 0,54 %) contient du latex de caoutchouc naturel; il ne doit donc pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance.

Reconstitution : Pour reconstituer la poudre lyophilisée EXTAVIA en vue de l'injection, le patient doit utiliser l'adaptateur pour injecter tout le contenu de la seringue de diluant (chlorure de sodium à 0,54 %) dans le flacon d'EXTAVIA et faire tourner délicatement le flacon pour dissoudre complètement la poudre; le flacon ne doit pas être agité. Il ne faut pas utiliser le contenu des flacons fissurés. Le patient doit examiner la solution et la jeter si elle contient des particules ou est décolorée. Un millilitre de la solution obtenue contient 0,25 mg (8 MUI) d'interféron bêta-1b, 13 mg d'albumine humaine USP et 13 mg de mannitol USP.

Contenu du flacon	Volume de diluant	Volume résultant approximatif	Concentration nominale par mL
0,3 mg d'interféron bêta-1b	1,2 mL	1,2 mL	0,25 mg/mL

Injection sous-cutanée : Le patient doit retirer du flacon 1 mL de la solution reconstituée au moyen de la seringue utilisée pour ajouter le diluant, qui est munie d'une aiguille d'un demi-pouce, et injecter la solution par voie sous-cutanée. Pour augmenter la dose de façon graduelle au début du traitement, prélevez le volume nécessaire indiqué dans le **Tableau 5** ci-dessus. Le médicament peut être injecté dans les bras, l'abdomen, les fesses ou les cuisses. Tout le matériel est à usage unique et toute portion restante du médicament doit être jetée (voir **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT**).

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Les interférons sont une famille de protéines naturelles dont le poids moléculaire varie de 15 000 à 21 000 daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été cernées : alpha, bêta et gamma. Les effets biologiques de l'interféron bêta-1b, de l'interféron alpha et de l'interféron gamma se chevauchent mais demeurent distincts. En raison de la spécificité d'espèce de l'activité de l'interféron bêta, les données pharmacologiques les plus pertinentes sur EXTAVIA (interféron bêta-1b) sont issues d'études sur des cultures de cellules humaines et *in vivo*.

On a démontré que l'interféron bêta-1b exerçait des effets tant antiviraux qu'immunomodulateurs. Les mécanismes par lesquels EXTAVIA agit en présence de SEP sont mal compris, mais on sait que les propriétés de l'interféron bêta-1b qui modifient la réponse biologique résultent de ses interactions avec des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron bêta-1b à ces récepteurs déclenche l'expression d'un certain nombre de produits géniques induits par l'interféron (p. ex. la 2',5'-oligoadénylate synthétase, la protéine-kinase et l'indoléamine 2,3-dioxygénase), lesquels seraient des

médiateurs des activités biologiques de l'interféron bêta-1b. Un certain nombre de ces produits induits par l'interféron ont été facilement décelés dans les fractions sérique et cellulaire du sang prélevé chez des patients traités par l'interféron bêta-1b.

Pharmacocinétique

Comme l'administration sous-cutanée de 0,25 mg (8 MUI) ou moins d'EXTAVIA (interféron bêta-1b) produit des concentrations sériques d'interféron bêta-1b faibles, voire indécelables, on n'a pas de données pharmacocinétiques sur l'administration de la dose recommandée d'EXTAVIA à des patients atteints de SEP. Après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique ou de doses quotidiennes multiples de 0,5 mg (16 MUI) d'EXTAVIA à des volontaires sains (n = 12), les concentrations sériques d'interféron bêta-1b étaient généralement inférieures à 100 UI/mL. Les concentrations sériques maximales d'interféron bêta-1b ont en général été atteintes entre une et huit heures après l'administration, la concentration sérique maximale moyenne d'interféron ayant été de 40 UI/mL.

L'administration d'EXTAVIA (0,006 mg [0,2 MUI] à 2,0 mg [64 MUI]) par voie intraveineuse a produit des profils pharmacocinétiques semblables chez des volontaires sains (n = 12) et chez des patients atteints de maladies autres que la SEP (n = 142). Chez des patients recevant par voie intraveineuse des doses uniques de jusqu'à 2,0 mg (64 MUI), les augmentations des concentrations sériques étaient proportionnelles à la dose. La clairance sérique moyenne a été de 9,4 $mL/min \cdot kg^{-1}$ à 28,9 $mL/min \cdot kg^{-1}$, indépendamment de la dose administrée. La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 8,0 minutes à 4,3 heures et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, de 0,25 L/kg à 2,88 L/kg. L'administration par voie intraveineuse d'interféron bêta-1b trois fois par semaine pendant deux semaines n'a pas produit d'accumulation dans le sérum. Les paramètres pharmacocinétiques après administration par voie intraveineuse d'une dose unique et de doses multiples d'EXTAVIA ont été comparables.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Avant la reconstitution

Conserver entre 2 et 25 ºC. Une température d'entre 25 et 30 ºC est acceptable, à condition que le médicament n'y soit pas exposé pendant plus de 30 jours. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur l'étiquette du flacon d'EXTAVIA et de la seringue de diluant.

Après la reconstitution

Le produit reconstitué ne contient pas d'agents de conservation. S'il n'est pas utilisé immédiatement, il doit être réfrigéré entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) **et utilisé dans les trois heures suivant la reconstitution**. Ne pas congeler.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EXTAVIA (interféron bêta-1b) est présenté dans des flacons à usage unique, sous forme de poudre lyophilisée contenant 0,3 mg (9,6 MUI) d'interféron bêta-1b, 15 mg d'albumine humaine USP et 15 mg de mannitol USP. Une seringue préremplie à usage unique renfermant 1,2 mL de diluant (chlorure de sodium à 0,54 %) accompagne chaque flacon de médicament. Le capuchon de caoutchouc de la seringue préremplie de diluant (chlorure de sodium à 0,54 %) contient du latex de caoutchouc naturel.

EXTAVIA est offert sous la forme suivante :

- boîte de carton contenant 15 flacons de médicament et 15 seringues de diluant (contenant chacune 1,2 mL de chlorure de sodium à 0,54 %) à utiliser avec la trousse d'administration ExtaviPro 30G (fournie séparément), laquelle contient des tampons d'alcool (50), des adaptateurs (16) et des aiguille de calibre 30 (18), pour préparer et injecter EXTAVIA.

  Le produit offert dans la boîte de carton contenant des flacons et des seringues préremplies ne peut être utilisé qu'avec l'auto-injecteur ExtaviPro 30G.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	interféron bêta-1b (USAN)
Masse moléculaire :	environ 18 500 daltons

Caractéristiques du produit

EXTAVIA (interféron bêta-1b) est un produit protéique lyophilisé, purifié et stérile obtenu par les techniques de recombinaison de l'ADN et destiné à l'injection. L'interféron bêta-1b est fabriqué par la fermentation d'une souche d'*Escherichia coli* porteuse d'un plasmide génétiquement modifié qui contient le gène de l'interféron $bêta_{ser17}$ humain. Le gène natif a été tiré de fibroblastes humains et modifié pour que le résidu cystéine en position 17 soit remplacé par la sérine. L'interféron bêta-1b est une protéine hautement purifiée composée de 165 acides aminés et dont la masse moléculaire est d'environ 18 500 daltons. À la différence de la protéine naturelle, il est dépourvu de chaînes latérales glucidiques.

L'activité spécifique d'EXTAVIA est d'environ 32 millions d'unités internationales par milligramme (MUI/mg) d'interféron bêta-1b. L'unité de mesure a été obtenue par comparaison de l'activité antivirale du produit à celle de l'interféron bêta humain recombiné de référence de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Avant 1993, l'activité était déterminée à partir d'un étalon analytique différent, selon lequel 54 MUI correspondaient à 0,3 mg d'interféron bêta-1b.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de l'administration par voie sous-cutanée de 8 MUI d'EXTAVIA tous les deux jours a été évaluée au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de SEP rémittente (n = 124), d'un essai contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de SEP progressive secondaire (n = 360) et d'un essai contrôlé par placebo mené auprès de patients ayant présenté un premier épisode clinique de démyélinisation évocateur de SEP (n = 292). Ces essais visaient à déterminer si EXTAVIA pouvait retarder la SEP certaine. Les données démographiques sur les patients ayant participé à ces essais clés sont résumées au Tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des données démographiques sur les sujets des essais cliniques clés sur EXTAVIA

Indication	Plan de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)[a]	Âge moyen (écart)	Sexe (%)
SEP rémittente	À double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	0,25 mg (8 MUI) tous les deux jours pendant jusqu'à 2 ans	124	35,2 (18-50)	Femmes : 69,4 Hommes : 30,6
SEP progressive secondaire	À double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	0,25 mg (8 MUI) tous les deux jours pendant jusqu'à 3 ans	360	41,1 (22-56)	Femmes : 58,1 Hommes : 41,9
Premier épisode clinique de démyélinisation évocateur de SEP	À double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	0,25 mg (8 MUI) tous les deux jours pendant jusqu'à 2 ans	292	30,8 (18-45)	Femmes : 70,9 Hommes : 29,1

[a] Nombre de sujets ayant reçu la dose clinique recommandée de 8 MUI

1. SEP rémittente

L'efficacité d'EXTAVIA contre la SEP rémittente a été évaluée au cours d'un essai clinique multicentrique (onze centres : quatre au Canada et sept aux États-Unis) à double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles d'une durée de deux ans. Les sujets de l'essai avaient entre 18 et 50 ans, étaient ambulatoires (score de moins de 5,5 selon l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke [EDSS]), présentaient une SEP rémittente, répondaient aux critères de Poser pour la SEP cliniquement certaine ou certaine selon les analyses de laboratoire et avaient présenté au moins deux poussées au cours des deux années précédant l'essai, mais aucune au cours du dernier mois. Les patients qui avaient déjà reçu un traitement immunosuppresseur étaient exclus.

Le protocole définissait une poussée comme un nouveau symptôme/signe clinique ou l'aggravation clinique d'un symptôme/signe (qui avait été stable pendant au moins 30 jours) persistant pendant au moins 24 heures.

Les patients choisis ont été partagés au hasard en trois groupes de traitement, soit placebo (n = 123), 0,05 mg (1,6 MUI) d'EXTAVIA (n = 125) ou 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA (n = 124), et devaient se faire une injection par voie sous-cutanée tous les deux jours. Les résultats obtenus chez les 372 premiers patients répartis au hasard ont été évalués après deux ans.

Les patients qui devaient recevoir plus de trois traitements de 28 jours par un corticostéroïde ont été retirés de l'étude. Les patients pouvaient prendre à volonté des analgésiques mineurs (p. ex. acétaminophène), des antidépresseurs et du baclofène par voie orale, mais le traitement à long terme par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) n'était pas permis.

Les principaux critères d'évaluation définis par le protocole étaient les suivants : 1) fréquence des poussées par patient et 2) proportion des patients n'ayant présenté aucune poussée. Il y avait aussi un certain nombre de critères d'évaluation secondaires (voir Tableau 7).

En plus des mesures cliniques, on a effectué chaque année un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont les résultats ont servi à quantifier l'étendue de la maladie, soit le changement de la surface lésionnelle totale. Dans un sous-groupe de patients (n = 52) d'un centre, l'examen d'IRM a été effectué toutes les six semaines et les résultats ont servi à quantifier l'activité de la maladie, soit le changement de la taille des lésions et du nombre de lésions.

Résultats à la fin de la période de traitement de deux ans définie par le protocole (voir Tableau 7) : selon l'analyse des résultats obtenus au bout de deux ans, il y avait une réduction de 31 % de la fréquence annuelle des poussées, celle-ci ayant été de 1,31 dans le groupe placebo et de 0,9 dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA. La valeur p pour cette différence était de 0,0001. Il n'y a eu aucune poussée chez 16 % des patients du groupe placebo, par rapport à 25 % de ceux traités par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA.

Parmi les 372 premiers patients répartis au hasard, 72 (19 %) n'ont pas terminé les deux années de traitement. Les raisons du retrait variaient selon le traitement. L'utilisation excessive de stéroïdes a entraîné 11 des 26 retraits dans le groupe placebo, mais seulement 1 des 25 retraits dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA. Par contre, les retraits en raison d'effets indésirables attribués au produit étudié ont été plus fréquents chez les patients traités par EXTAVIA : il y en a eu un dans le groupe placebo et dix dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA.

Au cours des deux années, il y a eu 25 hospitalisations attribuables à la SEP dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA, par rapport à 48 dans le groupe placebo. Le nombre d'hospitalisations sans rapport avec la SEP était comparable dans les deux groupes, soit de 16 dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA et de 15 dans le groupe placebo. La SEP a exigé la prise d'un stéroïde pendant en moyenne 41 jours dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA et 55 jours dans le groupe placebo (p = 0,004).

Tableau 7 : Résultats de l'étude de deux ans – Principaux critères d'évaluation et critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation de l'efficacité		Groupes de traitement			Comparaisons statistiques valeur p		
Principaux critères cliniques		**Placebo (n = 123)**	**0,05 mg (1,6 MUI) (n = 125)**	**0,25 mg (8 MUI) (n = 124)**	**Placebo par rapport à 0,05 mg (1,6 MUI)**	**0,05 mg (1,6 MUI) par rapport à 0,25 mg (8 MUI)**	**Placebo par rapport à 0,25 mg (8 MUI)**
Fréquence annuelle des poussées		1,31	1,14	0,90	0,005	0,113	0,0001
Proportion des patients n'ayant présenté aucune poussée[a]		16 %	18 %	25 %	0,609	0,288	0,094
Fréquence des poussées par patient	**0**[a]	20	22	29	0,151	0,077	0,001
	1	32	31	39			
	2	20	28	17			
	3	15	15	14			
	4	15	7	9			
	> 5	21	16	8			
Critères d'évaluation secondaires[b]							
Nombre médian de mois avant la première poussée au cours de l'étude		5	6	9	0,299	0,097	0,010
Fréquence annuelle des poussées modérées ou graves		0,47	0,29	0,23	0,020	0,257	0,001
Nombre moyen de jours de poussées modérées ou graves par patient		44,1	33,2	19,5	0,229	0,064	0,001
Changement moyen du score de l'échelle EDSS[c] **à la fin de l'étude**		0,21	0,21	-0,07	0,995	0,108	0,144
Changement moyen du score de l'échelle de Scripps[d] **à la fin de l'étude**		-0,53	-0,50	0,66	0,641	0,051	0,126
Durée médiane de chaque poussée (jours)		36	33	35,5	ND	ND	ND
Changement de la surface lésionnelle moyenne selon l'IRM à la fin de l'étude		21,4 %	9,8 %	-0,9 %	0,015	0,019	0,0001

ND non déterminée

[a] 14 patients n'ayant présenté aucune poussée (0 dans le groupe placebo, 6 traités par 0,05 mg et 8 traités par 0,25 mg) se sont retirés de l'étude au cours des six premiers mois de traitement. Ces patients ont été exclus de l'analyse.

[b] Les séquelles et la fonction neurologique, dont l'évaluation était exigée par le protocole, n'ont pas été analysées individuellement, mais se reflètent dans le score de l'échelle EDSS.

[c] Le score de l'échelle EDSS varie de 0 à 10 et est d'autant plus élevé que l'incapacité est grande.

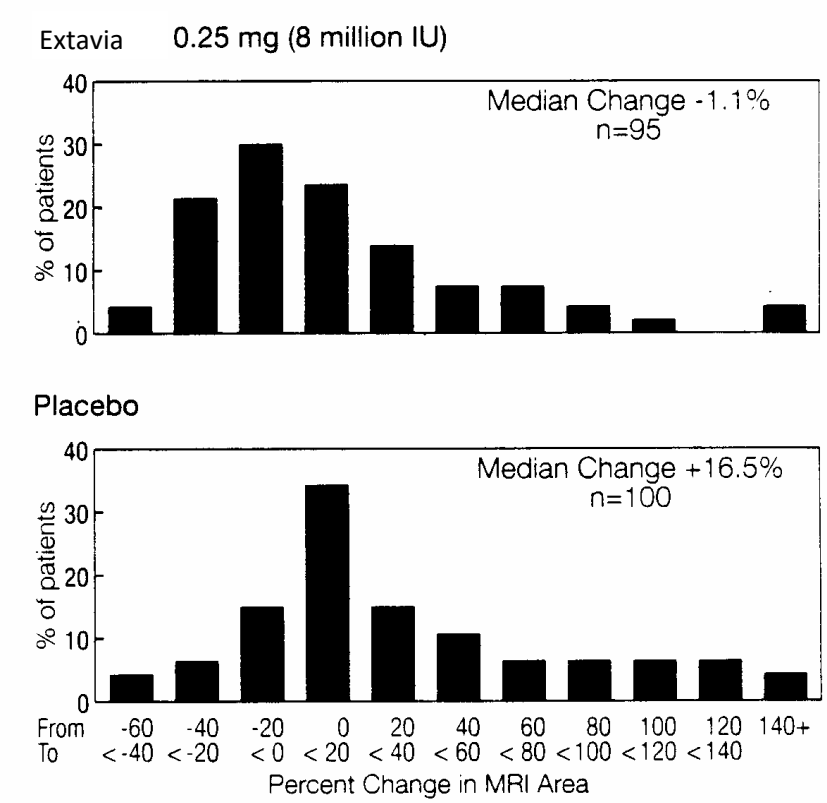
[d] Le score de l'échelle de Scripps varie de 0 à 100 et est d'autant plus faible que l'incapacité est grande.

Les résultats des examens d'IRM effectués chez les sujets de cet essai ont aussi été analysés. On a obtenu la distribution de fréquences du pourcentage de changement de la surface lésionnelle après deux ans en regroupant les pourcentages en intervalles successifs d'égale grandeur. La Figure 1 est un histogramme de la proportion des patients dans chaque intervalle. Le changement médian de la surface lésionnelle selon l'IRM a été de -1,1 % dans le groupe traité par 0,25 mg

(8 MUI) d'EXTAVIA, soit significativement moins que le changement de 16,5 % observé dans le groupe placebo (p = 0,0001).

Dans un centre, 52 patients ont subi un examen d'IRM toutes les six semaines. Ces examens ont révélé qu'il y avait de nouvelles lésions ou que des lésions s'étaient étendues chez 29 % des patients du groupe placebo et 6 % de ceux traités par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA (p = 0,006).

Figure 1: Distribution du changement de la surface lésionnelle selon l'IRM



0,25 mg (8 MUI) d'Extavia

Changement médian : -1,1 %
% des patients n = 95

Placebo

Changement médian : + 16,5 %
% des patients n = 100

De
À

Pourcentage de changement de la surface lésionnelle

L'IRM est considérée utile pour mettre en évidence les modifications de la substance blanche qui sont vraisemblablement le reflet des processus pathologiques qui, s'ils surviennent au bon endroit dans le système nerveux central (SNC), seraient à l'origine de certains des signes et symptômes caractéristiques de la SEP rémittente. On ne connaît pas le rapport exact entre les résultats de l'IRM et l'état clinique des patients. Il n'y a souvent pas de corrélation entre les changements de la surface lésionnelle et les poussées cliniques, probablement parce que de nombreuses lésions siègent dans des régions dites «silencieuses» du SNC. Par ailleurs, on ignore quelle proportion des lésions mises en évidence par l'IRM deviendront des foyers de démyélinisation irréversible (soit plaques classiques dans la substance blanche). La valeur pronostique des résultats de l'IRM obtenus au cours de cette étude n'a pas été évaluée.

À la fin des deux années de traitement, les patients pouvaient continuer le traitement à l'insu et environ 80 % des patients de chaque groupe ont choisi de le faire. Bien que les patients traités par EXTAVIA, particulièrement ceux du groupe traité par 0,25 mg (8 MUI), avaient tendance à être avantagés au cours de la troisième année de traitement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les patients traités par EXTAVIA et ceux du groupe placebo en ce qui a trait à la fréquence des poussées ou aux critères d'évaluation secondaires donnés au Tableau 7. Comme on l'a déjà vu, il y a eu au cours des deux premières années de traitement une réduction de 31 % de la fréquence des poussées dans le groupe traité par 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA par rapport au groupe placebo. La valeur p pour cette différence était de 0,0001. Selon l'analyse des données de la troisième année, il y a eu une différence de 28 % entre les groupes traités et la valeur p était de 0,065. La différence n'était pas statistiquement significative, peut-être parce que le nombre de patients était plus faible. L'interprétation des résultats obtenus est en outre difficile parce qu'il est impossible de comparer directement les groupes de patients au cours de cette étude de prolongation. Selon les résultats des examens d'IRM effectués au cours de la troisième année, il n'a pas semblé y avoir eu d'avantage supplémentaire dans le groupe traité par EXTAVIA par rapport au groupe placebo.

Pendant toute la durée de l'étude, des tests ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez les patients pour déterminer si des anticorps dirigés contre l'interféron bêta-1b s'étaient formés. Des anticorps neutralisants ont été retrouvés dans au moins un échantillon de sérum chez 45 % des patients qui recevaient 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA tous les deux jours (n = 124). Chez le tiers des patients, des anticorps neutralisants ont été retrouvés dans au moins deux échantillons consécutifs. La formation d'anticorps neutralisants peut être associée à une réduction de l'efficacité clinique, mais le lien exact entre la formation d'anticorps et l'efficacité thérapeutique n'est pas encore connu.

2. SEP progressive secondaire

L'efficacité d'EXTAVIA administré par voie sous-cutanée à raison de 0,25 mg (8 MUI) tous les deux jours pendant trois ans a été évaluée au cours d'un essai multicentrique (32 sites) européen à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire mené auprès de patients atteints de SEP progressive secondaire.

Les sujets de l'essai avaient entre 18 et 55 ans et présentaient depuis au moins un an une SEP cliniquement certaine ou certaine selon les analyses de laboratoire. La maladie devait avoir évolué vers la forme progressive secondaire et la détérioration ne pouvait être uniquement attribuable au

fait que la rémission n'était que partielle entre les poussées. Les patients inscrits à l'essai devaient avoir un score d'entre 3,0 et 6,5 selon l'échelle EDSS. Ils devaient avoir présenté au moins deux poussées clairement définies ou le score de l'échelle EDSS devait avoir baissé d'au moins un point (ou 0,5 point entre les scores de 6,0 et 7,0) au cours des 24 derniers mois.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le délai de progression confirmée de l'incapacité, soit l'augmentation d'un point du score de l'échelle EDSS par rapport au départ si le score initial était d'entre 3,0 et 5,5 ou de 0,5 point si le score initial était de 6,0 ou 6,5. L'augmentation du score devait se maintenir pendant trois mois pour que la progression soit confirmée. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient le délai de survenue du confinement à un fauteuil roulant (score de l'échelle EDSS de 7,0) et la fréquence annuelle des poussées.

La durée de l'essai était de trois ans, mais le protocole prévoyait une analyse provisoire de l'efficacité chez tous les patients après deux ans. Compte tenu des résultats de cette analyse, un comité consultatif indépendant a décidé de mettre prématurément fin à l'essai. Au moment de l'analyse provisoire du principal critère d'évaluation, on disposait d'environ 85 % de tous les scores de l'échelle EDSS pour l'essai de trois ans. La principale analyse de l'efficacité a porté sur tous les patients répartis au hasard (analyse en intention de traiter). Pour le principal critère d'évaluation, la principale méthode statistique était une analyse de covariance non paramétrique avec stratification pour le centre et ajustement en fonction du score initial de l'échelle EDSS. Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux données à la fin de l'étude.

Pendant l'étude, l'évaluation du score de l'échelle EDSS a été faite par un médecin qui ne participait pas au traitement des patients. Tous les médecins chargés d'évaluer le score de l'échelle EDSS recevaient à intervalles réguliers une formation visant à garantir une normalisation maximale de l'évaluation du score de l'échelle EDSS. Tout a été mis en œuvre pour assurer le maintien de l'insu (p. ex., le patient devait porter des vêtements standard pour couvrir les points d'injection).

Au total, 718 patients (358 recevant un placebo et 360 recevant EXTAVIA) ont été inscrits à l'essai. Dans les deux groupes, il y avait plus de femmes que d'hommes (groupe placebo : 64,2 % et 35,8 %; groupe traité par EXTAVIA : 58,1 % et 41,9 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative. La durée moyenne du traitement a été de 886 jours dans le groupe placebo et de 909 jours dans le groupe traité par EXTAVIA. Quatre-vingt-huit (88) patients ont été perdus de vue; les autres ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude, qu'ils aient ou non continué de prendre le médicament à l'étude. Pendant la période de trois ans, le traitement a été abandonné prématurément chez 117 patients (32,7 %) recevant le placebo et 103 patients (29,6 %) traités par EXTAVIA. L'efficacité insuffisante, les effets indésirables et la non-observance du traitement étaient les raisons les plus courantes de l'abandon du traitement, ayant respectivement été invoquées chez 15,6 %, 6,4 % et 7,5 % des sujets du groupe placebo et chez 7,5 %, 14,2 % et 3,3 % des sujets traités par EXTAVIA. Les groupes traités étaient bien équilibrés pour ce qui est de toutes les valeurs initiales pertinentes, y compris le score initial de l'échelle EDSS et le temps écoulé depuis le premier signe de SEP progressive secondaire.

Il y a eu une différence statistiquement significative en faveur d'EXTAVIA pour ce qui est du délai de progression confirmée de l'incapacité ($p = 0,0046$), comme le montre le Tableau 8. Le

ralentissement de la progression de l'incapacité était manifeste après neuf mois de traitement et statistiquement significatif à partir du douzième mois. La progression de l'incapacité a été confirmée chez 60,9 % des patients du groupe placebo, par rapport à 51,9 % de ceux traités par EXTAVIA (p = 0,0245).

L'effet du traitement a été uniforme, indépendamment du score initial de l'échelle EDSS. Cependant, pour ce qui est de la proportion de patients chez qui la progression de l'incapacité était confirmée, la différence relative entre le groupe traité par EXTAVIA et le groupe placebo était plus faible quand le score initial de l'échelle EDSS était de 6,0 ou plus, si on supposait que l'incapacité avait progressé chez tous les patients perdus de vue (score ≤ 3,5 : 27,1 %; score de 4,0 à 5,5 : 17,8 %; score ≥ 6,0 : 5,8 %). Par contre, si on supposait que l'incapacité n'avait pas progressé chez les patients perdus de vue, les valeurs correspondantes étaient de 16,6 %, 15,5 % et 14,2 % (voir Tableau 9). Bien que la progression de l'incapacité ait été confirmée chez légèrement plus d'hommes que de femmes traités par EXTAVIA, l'analyse de régression logistique par morceaux n'a pas fait ressortir de différence significative entre les sexes quant à l'effet du traitement (p = 0,4335).

La Figure 2 présente les courbes de Kaplan-Meier (analyse ultérieure) des données. Selon l'estimation de Kaplan-Meier, l'incapacité aura progressé au bout de trois ans chez 53,9 % des patients du groupe placebo et 45,3 % de ceux traités par EXTAVIA.

Le délai de survenue du confinement à un fauteuil roulant (score de l'échelle EDSS de 7,0) a aussi été significativement plus long (p = 0,0047) et au bout de trois ans, 28,5 % des patients du groupe placebo étaient confinés à un fauteuil roulant, par rapport à 18,6 % de ceux traités par EXTAVIA (p = 0,0069).

EXTAVIA a réduit la fréquence des poussées de 26,3 % pendant toute la durée de l'essai (p = 0,0034). Les poussées modérées ou graves ont en outre été moins courantes chez les patients traités par EXTAVIA (47,2 %) que chez ceux du groupe placebo (54,2 %) (p = 0,0508). La fréquence annuelle moyenne des poussées modérées ou graves a été de 0,44 dans le groupe placebo et de 0,31 dans le groupe traité par EXTAVIA (p = 0,0037).

L'incidence des hospitalisations attribuables à la SEP a aussi baissé, 44,4 % des patients du groupe placebo ayant dû être hospitalisés en raison de la SEP, par rapport à 36,1 % de ceux traités par EXTAVIA (p = 0,0003). Une stéroïdothérapie a été nécessaire chez 73,2 % des patients du groupe placebo, par rapport à 62,5 % de ceux traités par EXTAVIA (p = 0,0010).

En plus des mesures cliniques, des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été effectués chaque année. Tous les patients ont subi un examen d'IRM pondéré en T2 au départ et une fois par année par la suite et un sous-groupe de patients (61 du groupe placebo et 64 traités par EXTAVIA) a subi un examen d'IRM tous les mois du 1er au 6e mois et du 19e au 24e mois, en plus de l'examen d'IRM annuel prévu pour tous les patients. Selon les résultats des critères secondaires et tertiaires évalués par l'IRM, il y avait des différences significatives entre les groupes traités en faveur d'EXTAVIA (voir Tableau 8). On ne connaît pas le rapport exact entre les résultats de l'IRM et l'état clinique des patients.

Des échantillons de sérum ont été prélevés pendant toute la durée de l'essai en vue de la recherche d'anticorps neutralisants dirigés contre l'interféron bêta-1b. Des analyses ont été effectuées pour évaluer le lien entre la présence d'anticorps neutralisants (selon la neutralisation de la protéine MxA) et la réponse au traitement selon les résultats cliniques et les examens d'IRM. On a confirmé la présence de titres d'anticorps neutralisants de 1:20, 1:100 et 1:400 chez 28 %, 14 % et 8 % des patients, respectivement. Malgré la poursuite du traitement par EXTAVIA, les anticorps neutralisants ont disparu chez 50 % des patients chez qui il y avait eu de tels anticorps. Le lien entre la formation d'anticorps et l'efficacité clinique est inconnu.

Tableau 8 : Résultats de l'essai sur la SEP progressive secondaire – Résumé des critères clés d'évaluation de l'efficacité

	Groupes de traitement		**valeur p**
	Placebo (n = 358)	**EXTAVIA 0,25 mg (8 MUI) (n = 360)**	
Principal critère d'évaluation			
Délai de progression confirmée de l'incapacité[a]			0,0046
1re année	0,70	0,81	0,0032
2e année	0,53	0,64	0,0013
33e mois	0,44	0,53	0,0066
Critères d'évaluation clinique secondaires			
Délai de survenue du confinement à un fauteuil roulant[b]			0,0047
1re année	0,90	0,96	0,0139
2e année	0,81	0,86	0,0096
36e mois	0,69	0,80	0,0047
Patients qui ont fini par être confinés à un fauteuil roulant	28,5 %	18,6 %	0,0069
Fréquence annuelle moyenne des poussées	0,57	0,42	0,0034
IRM : pourcentage de changement moyen du volume des lésions en T2 (du départ au dernier examen d'IRM)	15,4	-2,1	< 0,0001
IRM : nombre moyen de nouvelles lésions actives (du 1er au 6e mois)	10,24 (n = 61)	3,57 (n = 64)	< 0,0001
Critères d'évaluation clinique tertiaires			
Proportion de patients chez qui la progression a été confirmée	60,9 %	51,9 %	0,0245
Score moyen de l'échelle EDSS à la fin de l'essai	5,93	5,58	0,0065
Délai médian de survenue de la première poussée (jours)	385	644	0,0088
IRM : nombre moyen de lésions constamment rehaussées (du 1er au 6e mois)	3,10 (n = 61)	1,02 (n = 64)	0,0009
IRM : nombre moyen de lésions constamment rehaussées (du 19e au 24e mois)	3,04 (n = 53)	0,36 (n = 56)	0,0004

[a] Probabilité d'absence de progression pendant l'intervalle
[b] Probabilité que le patient ne soit pas confiné à un fauteuil roulant durant l'intervalle

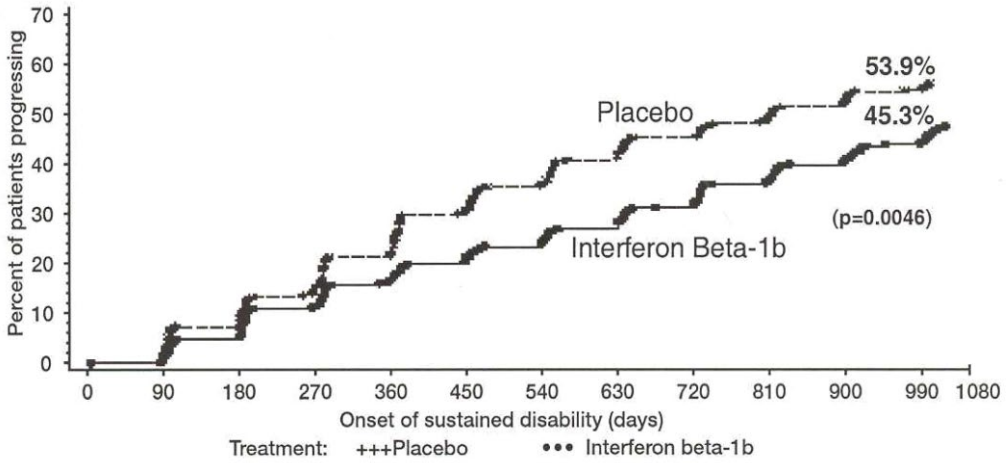
Tableau 9 : Proportion des patients chez qui la progression est confirmée, stratifiée en fonction du score initial de l'échelle EDSS

Score initial de l'échelle EDSS	Groupe	Analyse en intention de traiter A[a]			Analyse en intention de traiter B[b]		
		Patients chez qui la progression de la maladie est confirmée (%)	Différence par rapport au groupe placebo (%)		Patients chez qui la progression de la maladie est confirmée (%)	Différence par rapport au groupe placebo (%)	
			Relative	Absolue		Relative	Absolue
≤ 3,5	Placebo EXTAVIA	55,3 40,3	-27,1	-15,0	44,7 37,3	-16,6	-7,4
4,0 à 5,5	Placebo EXTAVIA	63,4 52,1	-17,8	-11,3	54,9 46,4	-15,5	-8,5
≥ 6,0	Placebo EXTAVIA	60,4 56,9	-5,8	-3,5	55,6 47,7	-14,2	-7,9
Globale-ment	Placebo EXTAVIA	60,9 51,9	-14,8	-9,0	53,9 45,3	-16,0	-8,6

[a] Analyse en intention de traiter A : On a supposé qu'il y avait progression confirmée de la maladie chez les patients perdus de vue pendant les trois mois ayant suivi la perte de vue.

[b] Analyse en intention de traiter B : On a supposé qu'il n'y avait pas de progression confirmée de la maladie à la fin de l'essai chez les patients perdus de vue.

Figure 2 : Délai de progression de l'incapacité au cours de l'essai (méthode de Kaplan-Meier : analyse ultérieure)



Progression de l'incapacité
(% des patients)

Placebo	53,9 %
Interféron bêta-1b	45,3 %
	(p = 0,0046)

Survenue d'une incapacité durable (jours)

Traitement : +++ placebo *** Interféron bêta-1b

Estimation du pourcentage de patients chez qui l'incapacité aura progressé au bout de trois ans

Note : La valeur p de 0,0046 s'applique à la différence statistique entre la distribution globale des deux courbes et non à la différence entre les estimations à un moment quelconque.

3. Épisode clinique unique évocateur de SEP

Un essai clinique à double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles a été mené auprès de patients ayant présenté un seul épisode clinique de démyélinisation évocateur de SEP. Les patients ont été inscrits dans les 60 jours suivant la survenue d'un seul épisode clinique évocateur de SEP (ce qu'on appelle parfois «syndrome clinique isolé»), soit une nouvelle anomalie neurologique présente depuis au moins 24 heures. L'IRM pondérée en T2 du cerveau devait mettre en évidence au moins deux lésions cliniquement muettes d'au moins 3 mm, dont au moins une devait être ovoïde, périventriculaire ou sous-tentorielle.

Les patients avaient de 18 à 45 ans et le score de l'échelle EDSS était d'au maximum 5,0 chez eux. Des patients dont le premier épisode était monofocal ou multifocal (c.-à-d. patients présentant des signes cliniques d'une seule lésion ou d'au moins deux lésions, respectivement, du système nerveux central) ont participé à l'essai. Toute maladie autre que la SEP qui pouvait mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait être écartée. Cette étude comportait

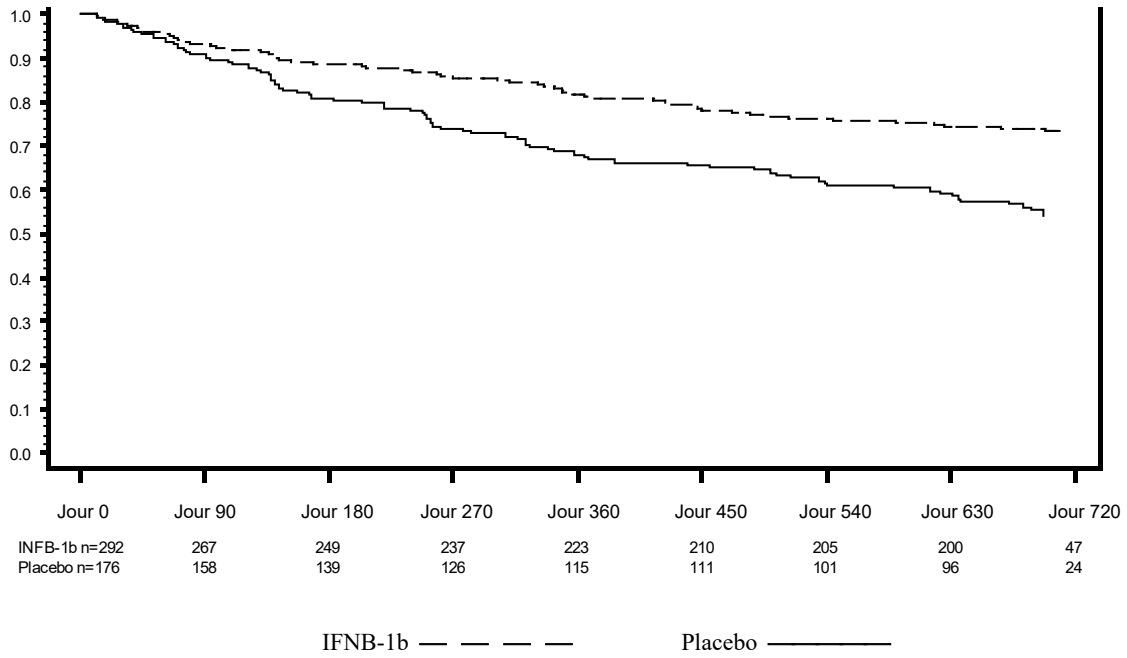
deux phases, soit une phase contrôlée par placebo et une phase de suivi prévue au préalable. La phase contrôlée par placebo a duré deux ans ou jusqu'à la survenue d'une SEP cliniquement certaine, selon la première des deux éventualités.

Les patients choisis ont été partagés au hasard en deux groupes, soit 0,25 mg (8 MUI) d'EXTAVIA (n = 292) ou placebo (n = 176), et devaient se faire une injection par voie sous-cutanée tous les deux jours pendant une période de jusqu'à deux ans.

Selon le protocole, il y avait deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité : le délai de survenue de la SEP cliniquement certaine et le délai de survenue de la SEP selon les critères diagnostiques énoncés par McDonald et ses collaborateurs en 2001. On parlait de SEP cliniquement certaine en cas de poussée et/ou d'augmentation soutenue d'au moins 1,5 point du score de l'échelle EDSS par rapport au score le plus bas obtenu au moment de la sélection le 1er jour et qui donnait un score total d'au moins 2,5. On parlait de SEP selon les critères de McDonald si, en plus du seul épisode clinique de démyélinisation, on observait une dissémination à la fois spatiale et temporelle de la maladie.

Au cours de la phase contrôlée par placebo, EXTAVIA a ralenti la progression entre le premier épisode clinique et le diagnostic de SEP cliniquement certaine de façon très significative sur les plans statistique et clinique, ayant réduit le risque de 47 % (rapport des risques instantanés : 0,53; intervalle de confiance de 95 % : 0,39, 0,73; $p < 0,0001$). Selon une analyse ultérieure faite après rajustement pour les effets des covariables initiales standard (utilisation de stéroïdes au cours de l'épisode unique, nature du premier épisode [multifocal ou monofocal], âge, sexe, nombre de lésions en T2 et nombre de lésions rehaussées par le gadolinium), la réduction du risque était semblable, soit de 50 %. Au cours des deux ans, une SEP cliniquement certaine est apparue chez 45 % des patients du groupe placebo, par rapport à 28 % des patients traités par EXTAVIA (estimations de Kaplan-Meier). EXTAVIA a prolongé le délai d'apparition de la SEP cliniquement certaine de 363 jours, ce délai ayant été de 255 jours dans le groupe placebo et de 618 jours dans le groupe traité par EXTAVIA (selon les 25e centiles).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition de la SEP cliniquement certaine



L'ordonnée représente l'estimation de la fonction de répartition de la survie. L'abscisse donne le nombre de patients à risque.

La robustesse de l'effet du traitement a également été démontrée par le délai de progression vers la SEP selon les critères de McDonald, la réduction du risque ayant été de 43 % (rapport des risques instantanés : 0,57; intervalle de confiance de 95 % : 0,46, 0,71; $p < 0,00001$) et de 46 % selon l'analyse ultérieure faite après rajustement pour les effets des covariables initiales standard. Au cours des six premiers mois, une SEP a été diagnostiquée selon les critères de McDonald chez 51 % des patients du groupe placebo et 28 % des patients traités par EXTAVIA et, après deux ans, l'incidence de la SEP dans les deux groupes était de 85 % et 69 %, respectivement. EXTAVIA a prolongé le délai d'apparition de la SEP selon les critères de McDonald de 78 jours, ce délai ayant été de 92 jours dans le groupe placebo et de 170 jours dans le groupe traité par EXTAVIA (selon les 25e centiles), ce qui confirme que le médicament est efficace dès le moment où la maladie est visible à l'IRM.

Selon des analyses exploratoires ultérieures ayant porté sur des sous-groupes formés en fonction des facteurs initiaux, EXTAVIA aurait été efficace dans tous les sous-groupes. Ces analyses ont aussi été effectuées chez des patients dont la maladie était moins disséminée et moins active au moment du premier épisode, chez lesquels la réduction du risque de progression vers une SEP cliniquement certaine était de 55 à 60 % (premier épisode monofocal : 55 %; sans rehaussement par le gadolinium : 57 %; moins de neuf lésions en T2 : 60 %) et la réduction du risque de progression vers une SEP selon les critères de McDonald était de 37 à 43 % (premier épisode monofocal : 43 %; sans rehaussement par le gadolinium : 39 %; moins de neuf lésions en T2 : 37 %). Les résultats des analyses sur des sous-groupes doivent être interprétés avec prudence, car l'essai clinique ne visait pas l'évaluation de l'efficacité dans les sous-groupes.

Deux paramètres dérivés de l'IRM, soit le nombre cumulatif de nouvelles lésions actives et le changement du volume des lésions en T2, étaient des variables secondaires d'évaluation de l'efficacité. Le nombre cumulatif de nouvelles lésions actives à la fin de l'étude a été plus faible, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par EXTAVIA, que les valeurs soient annualisées (nombre médian de nouvelles lésions actives : 1,34 dans le groupe traité par EXTAVIA et 3,16 dans le groupe placebo) ou non annualisées (nombre médian de nouvelles lésions actives : 2,0 dans le groupe traité par EXTAVIA et 4,0 dans le groupe placebo) ($p < 0,0001$ pour les deux analyses). Le volume des lésions en T2 a diminué entre le début et la fin de l'étude chez la majorité des patients des deux groupes de traitement en raison de la régression des changements d'origine inflammatoire qui avaient été associés au premier épisode. EXTAVIA a eu un effet significatif sur le volume non annualisé des lésions en T2 jusqu'au dernier examen d'IRM (changement médian : -206,0 mm^3 dans le groupe traité par EXTAVIA, par rapport à -93,0 mm^3 dans le groupe placebo; $p = 0,0498$), mais pas sur le volume annualisé (changement médian : -119,70 mm^3 dans le groupe traité par EXTAVIA, par rapport à -57,54 mm^3 dans le groupe placebo; $p = 0,1906$).

Le traitement par EXTAVIA a été bien accepté, comme en témoigne la forte proportion des patients ayant terminé l'étude (92,8 % dans le groupe traité par EXTAVIA).

Après la phase de traitement à double insu contrôlée par placebo, les patients ont amorcé une phase de suivi prévue au préalable, au cours de laquelle ils ont reçu un traitement ouvert par EXTAVIA et dont l'objet était de comparer le traitement rapide par EXTAVIA au traitement différé par EXTAVIA. Les patients qui avaient au départ été répartis au hasard pour recevoir EXTAVIA (groupe de traitement rapide) ont été comparés aux patients qui avaient au départ été répartis au hasard pour recevoir le placebo (groupe de traitement différé). Trois cent quatre-vingt-douze patients (84 %) ont terminé les trois années de suivi.

Au bout de trois ans, une analyse provisoire prévue au préalable (excluant les consultations non prévues) a montré qu'il n'y avait pas de progression confirmée selon l'échelle EDSS chez la majorité des patients des deux groupes traités : il y avait une progression confirmée selon l'échelle EDSS chez 24 % des patients du groupe de traitement différé par rapport à 16 % de ceux du groupe de traitement rapide (rapport des risques instantanés : 0,6; intervalle de confiance de 95 % : 0,39, 0,92; $p = 0,022$). Afin d'obtenir d'autres données, on continue de suivre les patients. Selon un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie appliquée à la santé rempli par les patients (FAMS-TOI, ou Functional Assessment of MS – Trial Outcome Index), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes traités.

Voici les principaux critères d'évaluation ainsi que les critères d'évaluation secondaires et d'appoint selon lesquels il y avait une différence statistiquement significative en faveur du traitement rapide par EXTAVIA, au moins au cours de la troisième année de l'étude, bien que la majorité des patients du groupe placebo aient été traités par EXTAVIA : délai de survenue de la SEP cliniquement certaine ($p = 0,0011$), délai de survenue de la SEP selon les critères de McDonald ($p < 0,0001$), délai de survenue de la première poussée ($p = 0,0013$), délai d'apparition de la première nouvelle lésion active ($p < 0,001$) et score du questionnaire EQ-5D ($p = 0,016$). Au cours de la troisième année de l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traités quant à la fréquence des poussées.

L'activité neutralisante (titre ≥ 20 NU/mL) a été mesurée tous les six mois et a été observée au moins une fois chez 88 des 277 patients (32 %) ayant reçu le traitement rapide; chez 47 % (41) de ces patients, les anticorps neutralisants ont disparu au cours d'une période de trois ans. Pendant cette période, la formation d'anticorps neutralisants n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité clinique (pour ce qui est du délai de survenue de la SEP cliniquement certaine et du délai de progression confirmée selon l'échelle EDSS). Aucun effet indésirable n'a été associé à la formation d'anticorps neutralisants.

TOXICOLOGIE

Pouvoir carcinogène

Le pouvoir carcinogène d'EXTAVIA (interféron bêta-1b) a été évalué par l'étude de son effet sur la transformation morphologique de la lignée cellulaire de mammifère BALBc-3T3. On n'a pas relevé d'augmentations significatives de la fréquence de transformation. Il n'y a pas de données sur le pouvoir carcinogène d'EXTAVIA chez l'animal et chez l'être humain.

Pouvoir mutagène

EXTAVIA n'est pas mutagène selon l'évaluation de la génotoxicité par le test bactérien d'Ames avec activation métabolique.

RÉFÉRENCES

1. Blaschke TF, Horning SJ, Merigan TC, et al. Recombinant β_{ser}-interferon inhibits antipyrine clearance in man. Clinical Research 1985;33(1):19A.

2. Carlin JM, Borden EC, Sondel PM, et al. Biologic response modifier-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human peripheral blood mononuclear cell cultures. J Immunol 1987; 139(7):2414-2418.

3. Colby CB, Inoue M, Thompson M, et al. Immunologic differentiation between *E. coli* and CHO cell-derived recombinant and natural human β-interferons. J Immunol 1984; 133(6): 3091-3095.

4. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Ann Neurol 2002; 52:47-53.

5. De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J. The interferon gene family. In: De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J. Interferons and other regulatory cytokines. New York, Wiley and Sons, Inc. 1988; 5-38.

6. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002; 359:1453-1460.

7. European Study Group on Interferon β-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352:1491-1497.

8. Goldstein D, Sielaff KM, Storer BE, et al. Human biologic response modification by interferon in the absence of measurable serum concentrations: a comparative trial of subcutaneous and intravenous interferon-β serine. J Natl Cancer Inst 1989; 81(14):1061-1068.

9. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 2007; 370:389-397.

10. Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006; 67:1242-1249.

11. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-β treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. J Interferon Res 1993; 13:333-340.

12. Kuhle J, Pohl C, Mehling M et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. N Engl J Med 2007; 356:371-378.

13. Lengyel P. Biochemistry of interferons and their actions. Ann Rev Biochem 1982; 51:251-282.

14. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50:121-127.

15. Paty DW, Li DKB, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1993; 43:662-667.

16. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, et al. Interferons and their actions. Ann Rev Biochem 1987; 56:727-777.

17. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13(3):227-231.

18. Rio J, Nos C, Tintore M et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2006; 59:344-352.

19. Rosenblum MG, Yung WKA, Kelleher PJ, Ruzicka F, et al. Growth inhibitory effects of interferon-β but not interferon-α on human glioma cells: correlation of receptor binding, 2',5'-oligoadenylate synthetase and protein kinase activity. J Interferon Res 1990; 10:141-151.

20. Ruzicka FJ, Jach ME, Borden EC. Binding of recombinant-produced interferon-β_{ser} to human lymphoblastoid cells. J Biol Chem 1987; 262(33):16142-16149.

21. Schiller JH, Horisberger MA, Bittner G, et al. Effects of combinations of interferon-β_{ser} and interferon-γ on interferon-inducible proteins and on the cell cycle. J Biol Resp Mod 1990; 9: 368-377.

22. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 1993; 43:655-661.

23. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45:1277-1285.

24. Uitdehaag MJ, Kappos L, Bauer L et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization. Multiple Sclerosis 2005; 11: 227-231.

25. Uze G, Lutfalla G, Gresser I. Genetic transfer of a functional human interferon α receptor into mouse cells: cloning and expression of its cDNA. Cell 1990; 60:225-234.

26. Witt PL, Spear GT, Helgeson DO, et al. Basal and interferon-induced 2',5'-oligoadenylate synthetase in human monocytes, lymphocytes, and peritoneal macrophages. J Interferon Res 1990; 10:393-402.

27. Witt PL, Storer BE, Bryan GT, et al. Pharmacodynamics of biological response in vivo after single and multiple doses of interferon-β. J Immunotherapy 1993; 13:191-200.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrEXTAVIAMD
Interféron bêta-1b

Produit offert dans une boîte de carton contenant des flacons et des seringues de diluant (à utiliser avec la trousse d'administration ExtaviPro 30G)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EXTAVIAMD et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur EXTAVIA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

EXTAVIA est utilisé pour réduire la fréquence des poussées cliniques des formes rémittentes de la sclérose en plaques chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui n'ont pas besoin d'aide pour marcher).

EXTAVIA est aussi utilisé pour ralentir la progression de l'invalidité et réduire la fréquence des poussées cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire.

EXTAVIA est aussi approuvé chez les patients qui présentent des symptômes qui sont probablement un premier signe de sclérose en plaques (un seul épisode clinique évocateur de sclérose en plaques). Toutes les autres causes possibles des symptômes doivent être exclues. Votre médecin effectuera un examen au moyen d'un appareil d'imagerie (imagerie par résonance magnétique [IRM]). Cet examen doit mettre en évidence au moins deux signes d'inflammation du système nerveux central évocateurs de sclérose en plaques.

Effet du médicament

La sclérose en plaques est une maladie à vie qui porte atteinte au système nerveux central (c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière) en détruisant l'enveloppe protectrice (myéline) des fibres nerveuses. On croit qu'une anomalie de la réponse du système immunitaire joue un rôle important dans le processus d'altération du système nerveux.

EXTAVIA est une forme d'une protéine appelée interféron bêta qui est présente dans l'organisme. On a montré que l'interféron bêta modifie la réponse du système immunitaire, mais on ne sait pas exactement comment EXTAVIA agit sur la sclérose en plaques. EXTAVIA ne guérit pas la sclérose en plaques, mais on a montré qu'il réduit le nombre de poussées et retarde certaines des incapacités physiques courantes en présence de sclérose en plaques.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

Vous NE devez PAS utiliser EXTAVIA si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique, telles difficulté à respirer, démangeaisons, bouffées de chaleur ou urticaire, à l'interféron bêta ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir ci-dessous)

Ingrédient médicinal
Interféron bêta-1b

Ingrédients non médicinaux
Poudre EXTAVIA: albumine humaine, mannitol
Diluant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

Présentation
EXTAVIA est une poudre stérile blanc cassé qui doit être dissoute dans le diluant qui l'accompagne. Un flacon à usage unique contient 0,3 mg (9,6 millions d'unités internationales [MUI]) d'interféron bêta-1b. La seringue de diluant contient 1,2 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,54 %.

Un millilitre de la solution préparée en vue de l'injection contient 0,25 mg (8,0 MUI) d'interféron bêta-1b.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser EXTAVIA, consultez votre médecin dans les cas suivants :

- vous souffrez de dépression, d'anxiété (vous êtes inquiet ou nerveux ou avez peur sans raison) ou de troubles du sommeil
- vous souffrez de troubles hépatiques
- vous souffrez d'épilepsie ou avez déjà fait des crises d'épilepsie
- vous souffrez de troubles cardiaques
- vous souffrez de troubles de la glande thyroïde
- vous allaitez ou prévoyez tomber enceinte
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique au caoutchouc ou au latex. Le capuchon de caoutchouc de la seringue préremplie de diluant contient du latex de caoutchouc naturel.

Dépression : Une dépression grave (grande tristesse) est survenue chez certains patients traités par des interférons, dont EXTAVIA. Certaines personnes ont eu des idées suicidaires et d'autres ont tenté de s'enlever la vie. La dépression (grande lassitude ou tristesse) n'est pas rare chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Cependant, si vous êtes nettement plus triste ou désespéré ou encore si vous avez envie de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres personnes, dites-le sans tarder à un membre de votre famille ou à un ami et appelez votre médecin ou un professionnel de la santé dès que possible. Il se peut alors que

votre médecin vous demande d'arrêter de prendre EXTAVIA. Avant de commencer le traitement par EXTAVIA, vous devez également informer votre médecin si vous avez déjà été atteint d'une maladie mentale, y compris la dépression, et si vous prenez des antidépresseurs.

Réactions allergiques : Des patients traités par EXTAVIA ont présenté des réactions allergiques graves entraînant des troubles de la respiration et de la déglutition. Des réactions allergiques moins graves peuvent aussi survenir, telles qu'éruptions cutanées, démangeaisons, bosses sur la peau ou enflure de la bouche ou de la langue. Si vous croyez avoir une réaction allergique, cessez immédiatement d'utiliser EXTAVIA et communiquez avec votre médecin sans tarder.

Troubles hépatiques : EXTAVIA, comme toute autre préparation contenant de l'interféron bêta, peut causer de graves troubles hépatiques. Les symptômes de troubles hépatiques comprennent coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, malaise (vague sensation pénible), fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale, urine foncée et démangeaisons de la peau. Si ces symptômes surviennent pendant le traitement par EXTAVIA, appelez votre médecin sans tarder.

Crises d'épilepsie : Certains patients ont présenté des crises d'épilepsie pendant le traitement par des interférons. On ne sait pas si les crises d'épilepsie sont causées par la sclérose en plaques, les interférons ou les deux. En cas de crise d'épilepsie pendant le traitement par EXTAVIA, appelez votre médecin sans tarder.

Troubles cardiaques : Des patients traités par EXTAVIA ont présenté une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque). En cas de symptômes tels que battements de cœur irréguliers, rétention d'eau (enflure) dans les jambes ou les chevilles ou essoufflement, appelez votre médecin sans tarder.

Troubles de la glande thyroïde : Il peut y avoir une modification de la fonction de la glande thyroïde chez certains patients traités par EXTAVIA. Les symptômes de cette modification sont notamment avoir froid ou chaud la plupart du temps ou prendre ou perdre du poids sans changement de l'alimentation ou du degré d'activité physique.

Troubles gastro-intestinaux : Des cas d'inflammation du pancréas ont été observés chez des patients traités par EXTAVIA, souvent en association à une hausse du taux de triglycérides (type de matière grasse présente dans le sang). Si votre taux de triglycérides a déjà été élevé ou si vous avez déjà souffert d'une maladie du pancréas, dites-le à votre médecin.

Femmes aptes à procréer : Si vous êtes une femme apte à procréer et que vous prenez EXTAVIA, vous devrier utiliser des méthodes contraceptives efficaces, à moins que vous prévoyiez devenir enceinte et que vous ayez parlé avec votre médecin des risques potentiels liés à la poursuite du traitement par EXTAVIA et des avantages de ce traitement. On ignore si les interférons perturbent le fonctionnement des contraceptifs hormonaux.

Les données existantes sur l'utilisation d'EXTAVIA chez les femmes enceintes (principalement pendant le premier trimestre de grossesse) portent à croire que les avortements spontanés (fausses couches) et les anomalies congénitales (malformations) ne se produisent pas plus fréquemment que dans la population générale. Des avortements spontanés (fausses couches) ont été signalés chez des patientes atteintes de sclérose en plaques lors des études cliniques, mais pas plus souvent que dans la population générale. L'administration de doses plus importantes que la dose habituellement adminitrée pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques a entraîné une augmentation des taux de fausses couches lors des études menées sur le singe. Cependant, quand ces grossesses ont été menées à terme, les animaux ne présentaient aucune malformation à la naissance.

Allaitement : Vous devez parler à votre médecin si vous allaitez. Vous devrez choisir de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par EXTAVIA.

Troubles du système immunitaire : L'administration d'interférons à des patients souffrant de gammapathie monoclonale (rare trouble du système immunitaire causé par la présence dans le sang d'une protéine anormale) a été associée à des troubles des petits vaisseaux sanguins entraînant un choc (collapsus), voire dans certains cas la mort.

Albumine humaine : Comme EXTAVIA contient une protéine (albumine) extraite de sang humain, son utilisation est associée à un risque extrêmement faible de transmission de maladies virales. Il y a aussi un risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mais il est aussi considéré extrêmement faible.

Troubles rénaux : Des caillots de sang peuvent se former dans les petits vaisseaux sanguins au cours du traitement. Les reins peuvent être ainsi touchés (purpura thrombocytopénique thrombotique ou syndrome hémolytique urémique). Cela peut se produire entre plusieurs semaines et plusieurs années après le début du traitement par EXTAVIA et causer le décès. Consultez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : une tendance accrue à avoir des ecchymoses (bleus), un saignement, une faiblesse extrême, des maux de tête, des étourdissements ou une sensation de tête légère. Votre médecin pourrait voir la nécessité de vérifier votre tension artérielle et de vous faire passer des analyses de sang (nombre de plaquettes) et des tests visant à évaluer le fonctionnement de vos reins.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les stéroïdes et la corticotrophine (anti-inflammatoires) sont les seules autres substances qui modifient la réponse du système immunitaire dont l'utilisation conjointe avec EXTAVIA a été étudiée. La prudence s'impose donc quand on associe des interférons à d'autres médicaments qui sont métabolisés par un système enzymatique hépatique appelé cytochrome P_{450}, dont des médicaments souvent utilisés contre la fièvre et la douleur.

Vous devez informer votre médecin de tous les autres médicaments de prescription ou non que vous prenez, dont les

suppléments de vitamines et de minéraux et les produits à base d'herbes médicinales.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

L'utilisation d'EXTAVIA doit être guidée et surveillée par un médecin. Votre médecin ou une personne qu'il a désignée doit vous expliquer comment préparer et injecter EXTAVIA. Ne commencez pas le traitement par EXTAVIA sans avoir obtenu la formation voulue.

Dose habituelle
Utilisez EXTAVIA selon les directives de votre médecin. La dose habituelle est de 1 mL de solution reconstituée injecté par voie sous-cutanée (sous la peau) tous les deux jours, ce qui correspond à 0,25 mg (8 MUI).

Si on vous a prescrit EXTAVIA en raison de symptômes qui sont probablement un premier signe de sclérose en plaques, le traitement doit être amorcé à la faible dose de 0,25 mL (0,0625 mg ou 2 MUI). Par la suite, la dose devra être lentement augmentée jusqu'à ce qu'elle soit de 1 mL. Votre tolérance à EXTAVIA déterminera la vitesse d'augmentation de la dose. Votre médecin en décidera avec vous.

Les injections doivent être espacées d'environ 48 heures (deux jours). Il est donc recommandé de toujours faire l'injection à la même heure, de préférence avant le coucher.

DIRECTIVES D'AUTO-INJECTION

PRÉCAUTIONS

- N'utilisez que le matériel fourni avec EXTAVIA et la trousse d'administration ExtaviPro 30G.
- N'utilisez que le diluant que contient la seringue.
- Le capuchon de caoutchouc amovible de la seringue préremplie de diluant contient du caoutchouc naturel (latex); il ne doit donc pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance.
- Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon avant de commencer.
- Gardez le matériel stérile. Ne touchez pas à l'aiguille, au perforateur de l'adaptateur ni au bouchon du flacon (une fois que vous l'avez nettoyé).
- Assurez-vous que tous les éléments sont intacts.
- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur le flacon d'EXTAVIA et la seringue de diluant.
- N'utilisez pas le matériel dont l'emballage a été ouvert. Jetez toute portion restante d'EXTAVIA et du diluant.
- Jetez les seringues et les aiguilles usagées dans un contenant convenable.

Avant de préparer l'injection d'EXTAVIA, assurez-vous de lire les instructions ci-dessous qui expliquent la façon de choisir un point d'injection et qui précisent le matériel dont vous aurez besoin pour vous préparer à effectuer l'injection.

CHOIX D'UN POINT D'INJECTION

EXTAVIA doit être injecté dans le tissu sous-cutané (sous la peau, entre la couche de gras et le muscle). Il est préférable de faire l'injection dans une partie molle du corps, à distance d'une articulation.

- Voici les points d'injection possibles (Figure 1) :
  - A Haut du bras droit, partie postérieure (à au moins 10 à 15 cm en dessous de l'épaule et 10 à 15 cm au-dessus du coude)
  - B Haut du bras gauche, partie postérieure (à au moins 10 à 15 cm en dessous de l'épaule et 10 à 15 cm au-dessus du coude)
  - C-D Abdomen, au-dessus de la taille (à au moins 5 cm à gauche ou à droite du nombril)
  - E Cuisse droite (à au moins 5 cm au-dessus du genou et 5 cm en dessous de l'aine)
  - F Cuisse gauche (à au moins 5 cm au-dessus du genou et 5 cm en dessous de l'aine)
  - G Fesse gauche (partie supérieure, vers l'extérieur)
  - H Fesse droite (partie supérieure, vers l'extérieur)

- Il ne faut pas faire deux injections de suite au même point, car le point d'injection doit avoir le temps de récupérer et on prévient ainsi les réactions au point d'injection.

- Attendez au moins une semaine avant de refaire une injection au même point.

- Évitez les parties du corps où il y a une bosse ou un creux, qui sont douloureuses ou dont la peau a changé de couleur. Si vous remarquez quelque chose, dites-le à votre médecin ou à une infirmière.

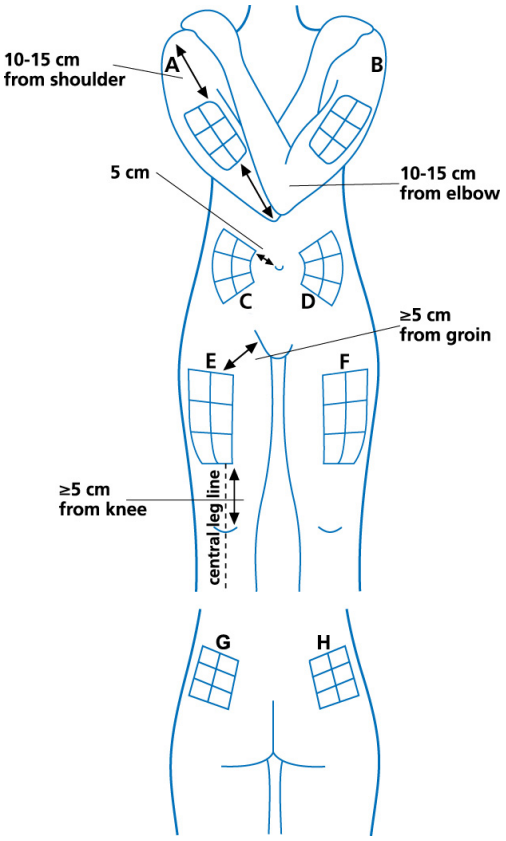


Figure 1

10 à 15 cm de l'épaule

5 cm

10 à 15 cm du coude

Au moins 5 cm du genou

Au moins 5 cm de l'aine

Centre de la jambe

- Notez les dates et points d'injection dans le carnet que contient la trousse de formation sur EXTAVIA.

MATÉRIEL REQUIS

EXTAVIA est offert dans une boîte contenant des flacons de médicament ainsi que des seringues de diluant (« **boite de traitement** »). Pour reconstituer et injecter EXTAVIA, vous aurez également besoin d'une **trousse d'administration** (fournie séparément) qui contient des tampons d'alcool, des adaptateurs, et des aiguilles de calibre 30.

Vous aurez besoin du matériel suivant pour vous préparer à effectuer l'injection d'EXTAVIA:

- **Inclus dans la boîte de traitement EXTAVIA:**
  - 1 flacon d'EXTAVIA
  - 1 seringue de diluant

- **Inclus dans la trousse d'administration ExtaviPro 30G:**
  - 2 tampons d'alcool
  - 1 adaptateur
  - 1 aiguille de calibre 30

RECONSTITUTION D'EXTAVIA ET PRÉPARATION DE L'INJECTION

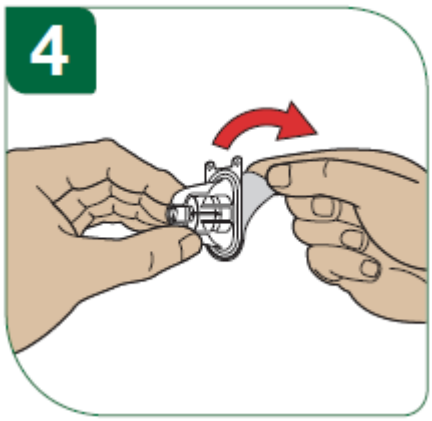
Étape 1: Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant de commencer.

Étape 2 : Enlevez le capuchon du flacon d'EXTAVIA. Il vaut mieux utiliser votre pouce que votre ongle, car vous pourriez casser votre ongle.

Déposez le flacon sur la table.

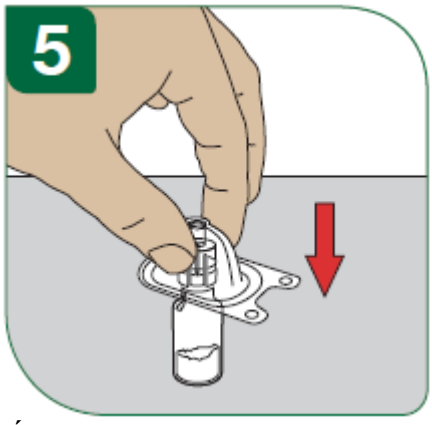
Étape 3 : Nettoyez le dessus du flacon avec un tampon d'alcool, en passant le tampon dans un seul sens.

Laisser le tampon posé sur le dessus du flacon.



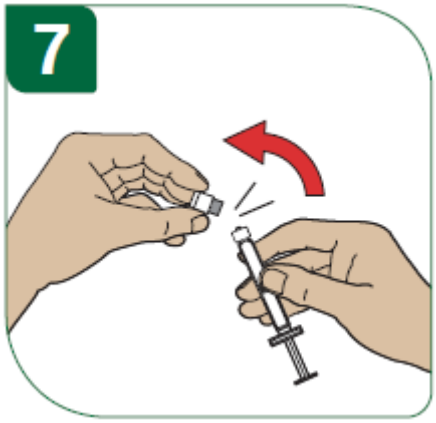
Étape 4 : Décollez et retirez le couvercle de l'emballage de l'adaptateur. **Ne retirez pas l'adaptateur de son emballage.**

Remarque : Pour que l'adaptateur demeure stérile, n'y touchez pas.



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

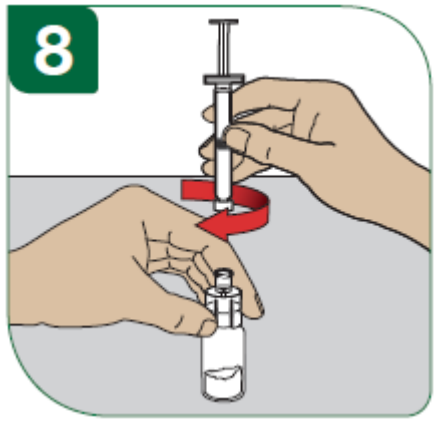
Étape 6 : Tenez fermement les bords, retirez et jetez l'emballage **en vous assurant que l'adaptateur reste sur le flacon**.



Étape 7 : Sortez la seringue de diluant de son emballage.

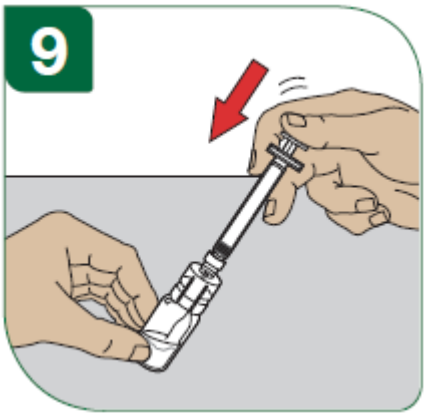
Cassez et jetez le capuchon de la seringue.

Remarque : Veillez à ne pas toucher l'extrémité exposée de la seringue. Ne poussez pas le piston.



Étape 8 : Tout en maintenant fermement le flacon et l'adaptateur, vissez entièrement la seringue sur l'adaptateur.

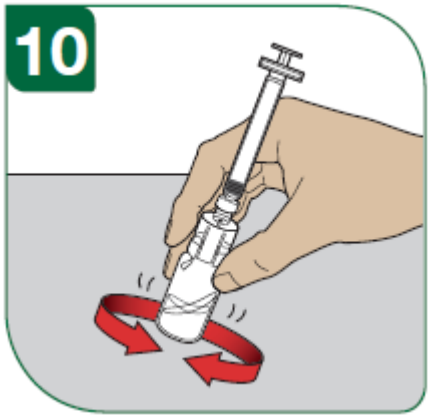
Cela constitue l'ensemble seringue-flacon.



Étape 9 : Tenez l'ensemble seringue-flacon légèrement incliné. Poussez doucement le piston pour que le liquide s'écoule le long de la paroi du flacon.

Faites passer **la totalité** du diluant dans le flacon.

Remarque : Ne secouez pas le flacon car cela pourrait provoquer un excès de mousse.

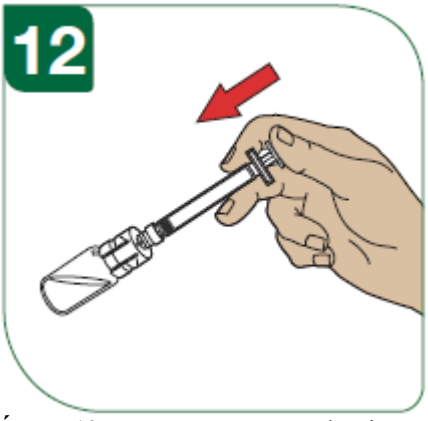


Étape 10 : Tenez le flacon entre le pouce et les doigts. Faites tourner l'ensemble seringue-flacon délicatement jusqu'à ce que la poudre se dissolve complètement.

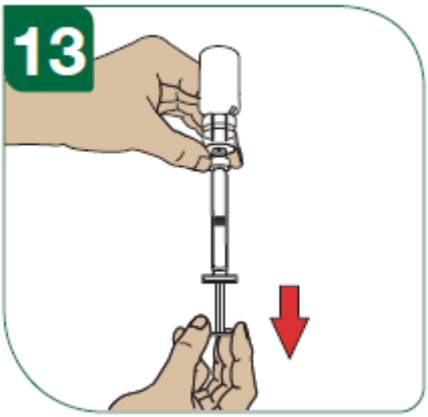
Remarque : Ne secouez pas le flacon.

Étape 11 : Inspectez soigneusement la solution. Elle doit être limpide et ne doit pas contenir de particules.

Remarque : Si la solution présente une coloration anormale ou contient des particules, jetez-la et recommencez du début avec une nouvelle seringue et un nouveau flacon provenant de l'emballage. Si vous observez de la mousse se former de façon excessive (ce qui peut arriver lorsque le flacon est agité ou tourné trop vigoureusement), laissez reposer le flacon jusqu'à ce que la mousse disparaisse.

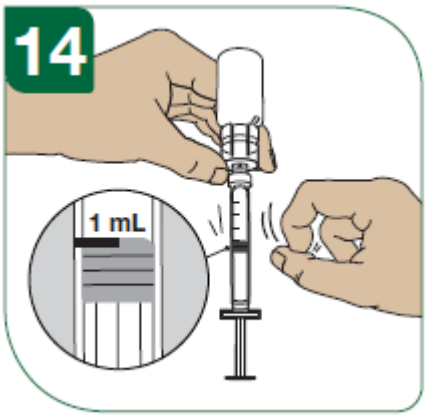


Étape 12 : Assurez-vous que le piston reste entièrement enfoncé avant de passer à l'étape suivante car il peut avoir bougé.



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

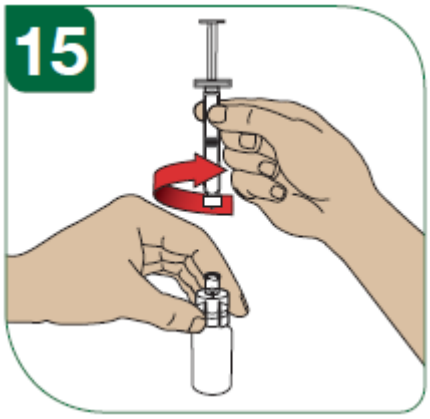
Remarque : Si vous n'arrivez pas à aspirer dans la seringue 1 mL de solution limpide, jetez le flacon et la seringue et recommencez.



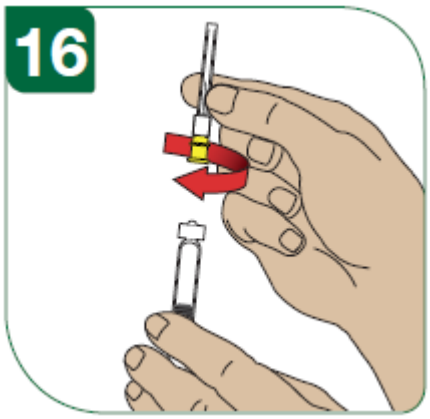
Étape 14 : Éliminez les bulles d'air en excès en tapotant doucement sur la seringue. Ne tapez pas sur la seringue avec un objet dur, car celle-ci est en verre et pourrait se briser.

Pousser le piston jusqu'à la marque de 1 mL (ou jusqu'au volume prescrit par votre médecin).

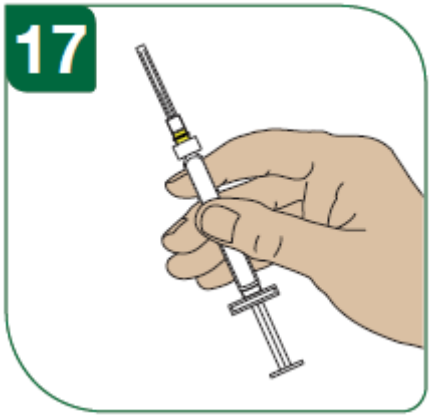
Remarque : Il pourra être nécessaire d'ajuster la position du piston vers l'avant et vers l'arrière plusieurs fois pour que l'excès de bulles d'air soit éliminé et qu'il y ait 1 mL de solution dans la seringue.



Étape 15 : Dévissez la seringue, laissez l'adaptateur sur le flacon.



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



Étape 17 : Laissez le capuchon sur l'aiguille. À présent vous êtes prêt pour vous faire l'injection.

L'injection doit être faite immédiatement après la reconstitution. Si cela est impossible, vous pouvez réfrigérer la seringue, mais devrez faire l'injection dans les trois heures qui suivent. Ne mettez pas la seringue au congélateur.

INJECTION D'EXTAVIA

Utilisation facultative d'un auto-injecteur : Si on vous a remis un auto-injecteur, suivez les directives détaillées qui l'accompagnent. **Assurez-vous de n'utiliser que l'auto-injecteur ExtaviPro 30G.**

1. **Nettoyez** le point d'injection avec un autre tampon d'alcool, en décrivant des cercles toujours plus grands à partir du centre. Laissez l'alcool s'évaporer.

2. **Jetez** le tampon.

3. **Tirez** sur la gaine de l'aiguille pour l'enlever.

4. **Pincez** légèrement la peau de chaque côté du point d'injection pour qu'elle soit légèrement surélevée.

5. **Insérez** l'aiguille dans la peau à un angle de 90 degrés, d'un geste rapide et ferme.

6. **Enfoncez** le piston d'un mouvement lent et constant jusqu'à ce que la seringue soit vide.

7. **Retirez** l'aiguille de la peau.

8. **Massez** doucement le point d'injection avec un tampon d'ouate ou un morceau de gaze propre et sec, ou avec un autre tampon d'alcool provenant de la trousse d'administration (ou selon les directives du professionnel de la santé).

9. **Jetez** la seringue dans le contenant pour seringues usagées.

10. **Jetez** tous les autres éléments de l'emballage.

Surdosage
Si vous injectez par inadvertance une dose supérieure à celle prescrite ou si vous faites une injection deux jours de suite, appelez votre médecin sans tarder.

Dose oubliée
Si vous avez sauté une injection, vous devez la faire dès que vous vous en rendez compte. Faites l'injection suivante environ 48 heures plus tard.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Avec tous les médicaments de prescription, il peut y avoir des effets secondaires liés au traitement. Consultez votre médecin si vous avez des problèmes, que vous pensiez ou non qu'ils soient liés à EXTAVIA.

Réactions cutanées : Les réactions au point d'injection sont courantes et comprennent rougeur, douleur, enflure et changement de coloration de la peau. On observe moins souvent une nécrose au point d'injection (lésion cutanée et destruction des tissus). Pour réduire le risque de réaction, choisissez chaque fois un point d'injection différent et attendez au moins une semaine avant de refaire une injection au même point. Ne faites pas d'injections là où la peau est sensible, rouge ou durcie. Évitez les parties du corps où il y a une bosse ou un creux, qui sont douloureuses ou dont la peau a changé de couleur. L'utilisation d'un auto-injecteur pourrait réduire la fréquence des réactions au point d'injection. Si vous remarquez quelque chose, dites-le à votre médecin ou à une infirmière. En cas de rupture de la peau ou d'écoulement de liquide au point d'injection, consultez votre médecin. La fréquence des réactions au point d'injection diminue avec le temps.

Symptômes pseudo-grippaux : Les symptômes pseudo-grippaux sont aussi courants. Ils comprennent fièvre, frissons, transpiration, fatigue et courbatures. Chez de nombreux patients, ces symptômes s'atténuent ou disparaissent avec le temps. Ils peuvent être moins incommodants si EXTAVIA est injecté au coucher. Demandez à votre médecin si vous devriez prendre un médicament en vente libre contre la douleur ou la fièvre avant ou après l'injection d'EXTAVIA.

Troubles hépatiques : La fonction de votre foie peut être altérée. Des élévations des résultats des tests hépatiques ont souvent été observées chez les patients traités par EXTAVIA au cours des études cliniques. Ces élévations étaient dans la plupart des cas légères et passagères. De rares cas de graves lésions hépatiques ont été observés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles hépatiques).

Troubles sanguins : Il peut y avoir une réduction du nombre de globules blancs (cellules qui combattent les infections), de globules rouges ou de plaquettes (cellules qui contribuent à la formation des caillots de sang). Si cette réduction est très marquée, vous pourriez avoir plus de mal à combattre les infections, vous sentir fatigué ou léthargique ou être plus susceptible de saigner ou d'avoir des ecchymoses (bleus).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien dans tous les cas	Cessez d'utiliser le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
Très courant	Rétention de liquide (enflure) dans les chevilles ou les jambes	✓	
Courant	Rupture de la peau ou écoulement de liquide au point d'injection	✓	
	Éruption cutanée	✓	
Peu courant	Difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la bouche ou de la langue		✓
	Dépression ou pensées suicidaires	✓	
	Crises d'épilepsie	✓	
	Symptômes de troubles hépatiques : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, malaise, fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale, urine foncée et démangeaisons de la peau	✓	
	Symptômes de troubles rénaux : urine mousseuse, fatigue, enflure, particulièrement des chevilles et des paupières, et gain de poids	✓	

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise d'EXTAVIA, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Avant la reconstitution : Conservez EXTAVIA entre 2 et 25 °C. Une température d'entre 25 et 30 ºC est acceptable, à condition que le médicament n'y soit pas exposé pendant plus de 30 jours. Ne le congelez pas.

Après la reconstitution : S'il n'est pas injecté immédiatement après la reconstitution, EXTAVIA doit être réfrigéré et utilisé dans les trois heures suivantes. Ne le congelez pas.

Gardez les seringues et les aiguilles hors de la portée des enfants. Ne les réutilisez pas et, après l'emploi, jetez-les dans un contenant pour seringues usagées.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada.

Téléphone sans frais :	866 234-2345
Télécopieur sans frais :	866 678-6789
Par courriel :	cadrmp@hc-sc.gc.ca
Par la poste :	Centre national des EI Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés Direction des produits de santé commercialisés Pré Tunney, IA : 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou un pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site :

http://www.novartis.ca

ou communiquez avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au :

1-800-363-8883.

Rédaction du dépliant :

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec)
H9S 1A9

Dernière révision : 24 août 2021

EXTAVIA est une marque déposée.
ExtaviPro est une marque déposée.