

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 1,2 ml (CIP : 34009 386 554 5 2)

B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 2,25 ml (CIP : 34009 269 943 5 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	interféron bêta-1b
Code ATC (2013)	L03AB08 (interféron)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Extavia est indiqué dans le traitement : - des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1). - des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. - des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20/05/2008 (procédure centralisée) ; Date des principaux rectificatifs d'AMM : - 25/05/2012 : mise à jour des rubriques mise en garde et précautions particulières d'emploi et effets indésirables ; - 20/12/2012 : mise à jour des rubriques posologies, contre-indications, mise en garde et précautions particulières d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et effets indésirables (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.

Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AB Interférons L03AB08 Interféron bêta-1b
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/03/2009 par arrêté du 16/03/2009 (JO du 24/03/2009).

En date du 21 juillet 2010, dans le cadre de la réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère indiqués dans la sclérose en plaques (SEP), la Commission de la transparence avait confirmé le service médical rendu important d'EXTAVIA.

EXTAVIA n'est pas un générique de BETAFERON, mais son AMM a été obtenue avec le consentement de Bayer Schering autorisant Novartis à se référer à l'AMM de BETAFERON 250 µg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (art. 10c de la Directive 2001/83/CE).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« EXTAVIA est indiqué dans le traitement

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

- des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.»

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté de nouvelles données clinique issues d'une recherche bibliographique, notamment :

- une étude prospective avec un suivi à long terme (8 ans)¹, phase d'extension de l'étude randomisée BENEFIT² chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant évocateur de SEP. Les résultats avec un suivi de 5 ans ont déjà été pris en compte lors de la réévaluation de 2010.
- une étude de suivi à long terme (21 ans)³, rétrospective, chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente (SEP-RR) inclus dans l'étude pivot randomisé nord-américaine⁴. Les résultats avec un suivi de 16 ans ont déjà été pris en compte lors de la réévaluation de 2010.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité connu des spécialités d'interféron bêta-1b dans le traitement de la sclérose en plaques, réévalué en juillet 2010.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 23 juillet 2007 au 23 juillet 2013). Les rapports des différents PSUR concernent les données relatives aux deux spécialités INF-β 1b actuellement commercialisées (EXTAVIA, Novartis et BETAFERON, Bayer Santé).

Le nombre de patients exposés dans le monde sur la période concernée est estimé à 47 455 patients-années pour EXTAVIA et 543 697 patients-années pour BETAFERON. Cette exposition est estimée en France à 20 467 patients-années au total pour les deux spécialités.

Sur la période analysée, 8 622 cas ont été rapportés dans le monde dont 4 615 cas d'effets indésirables graves. Cent cinquante et un (151) cas d'effets indésirables graves d'évolution fatale ont été rapportés dus principalement à des infections, maladies cardiovasculaires, néoplasies ou évolution de la SEP.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les sections suivantes (cf. annexe) : « Posologies », « Contre-indications », « Mise en garde et précautions particulières d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Effets indésirables ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), EXTAVIA fait l'objet de 1 100 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

¹ Edan G, Kappos L, Montalbán X et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Nov 11.

² 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(7):1242-50.

³ Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. Neurology. 2012 ;78(17):1315-22. 12.

⁴ The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993. 43(4):655-61.

04.4 Stratégie thérapeutique

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta 1a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX) à des rythmes variés (1 à 7 fois par semaine). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR.

Deux spécialités administrées par voie orale ont récemment obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-RR : le tériflunomide (AUBAGIO, laboratoire GENZYME) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA, laboratoire BIOGEN IDEC).

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 21 juillet 2010, la place d'EXTAVIA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds. Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivé de progression du handicap entre les poussées.

Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► EXTAVIA est un traitement de fond à visée préventive des poussées de SEP.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EXTAVIA 250 microgrammes/ml reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

ANNEXE 1 : EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable - tableau comparatif de l'anciens et nouveau libellé du RCP.

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)																														
Indications thérapeutiques	Indications thérapeutiques																														
Sans objet	Sans objet																														
Posologies	Posologies																														
Le traitement par Extavia doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie <u>Adultes</u> La dose d'Extavia recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (voir rubrique 6.6) <u>Enfants et adolescents</u> Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité d'Extavia chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par 8,0 millions d'UI, en sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Il n'existe pas d'information chez l'enfant de moins de 12 ans, et, par conséquent, Extavia ne doit pas être utilisé dans cette population. Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement. La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 microgrammes (1,0 ml) administrés tous les deux jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 microgrammes (1,0 ml) tous les deux jours devra être atteinte. Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose * <table><tr><th>Jour de traitement</th><th>Dose</th><th>Volume</th></tr><tr><td>1, 3, 5</td><td>62,5 microgrammes</td><td>0, 25 ml</td></tr><tr><td>7, 9, 11</td><td>125 microgrammes</td><td>0,5 ml</td></tr><tr><td>13, 15, 17</td><td>187,5 microgrammes</td><td>0,75 ml</td></tr><tr><td>≥19</td><td>250 microgrammes</td><td>1,0 ml</td></tr></table>	Jour de traitement	Dose	Volume	1, 3, 5	62,5 microgrammes	0, 25 ml	7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml	13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml	≥19	250 microgrammes	1,0 ml	Le traitement par Extavia doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie. <u>Posologie</u> <i>Adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans</i> La dose d'Extavia recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (voir rubrique 6.6). <u>Enfants et adolescents</u> Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité d'Extavia chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par 8,0 millions d'UI, en sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Il n'existe pas d'information chez l'enfant de moins de 12 ans, et, par conséquent, Extavia ne doit pas être utilisé dans cette population. Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement. La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 ml) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 microgrammes (1,0 ml) administrés tous les deux jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 microgrammes (1,0 ml) tous les deux jours devra être atteinte. Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose * <table><tr><th>Jour de traitement</th><th>Dose</th><th>Volume</th></tr><tr><td>1, 3, 5</td><td>62,5 microgrammes</td><td>0, 25 ml</td></tr><tr><td>7, 9, 11</td><td>125 microgrammes</td><td>0,5 ml</td></tr><tr><td>13, 15, 17</td><td>187,5 microgrammes</td><td>0,75 ml</td></tr><tr><td>≥19</td><td>250 microgrammes</td><td>1,0 ml</td></tr></table>	Jour de traitement	Dose	Volume	1, 3, 5	62,5 microgrammes	0, 25 ml	7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml	13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml	≥19	250 microgrammes	1,0 ml
Jour de traitement	Dose	Volume																													
1, 3, 5	62,5 microgrammes	0, 25 ml																													
7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml																													
13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml																													
≥19	250 microgrammes	1,0 ml																													
Jour de traitement	Dose	Volume																													
1, 3, 5	62,5 microgrammes	0, 25 ml																													
7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 ml																													
13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 ml																													
≥19	250 microgrammes	1,0 ml																													

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. La dose optimale n'a pas été clairement déterminée. En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (voir rubrique 5.1). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente- récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité d'Extavia a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité d'Extavia sur l'ensemble de cette période. Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, l'efficacité a été démontrée sur une période de trois ans. Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années. Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'hormone corticotrope (ACTH) en un an de traitement par Extavia.	* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. La dose optimale n'a pas été clairement déterminée. En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (voir rubrique 5.1). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité d'Extavia a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité d'Extavia sur l'ensemble de cette période. Chez les patients présentant un seul évènement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, l'efficacité a été démontrée sur une période de trois ans. Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de formes rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années. Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs ; par exemple dans les situations suivantes : progressions constante du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'hormone corticotrope (ACTH) en un an de traitement par Extavia. <u>Population pédiatrique :</u> Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité d'Extavia chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans traité à la dose de 8,0 millions d'UI par voie sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 12 ans, et, par conséquent, Extavia ne doit pas être utilisé dans cette population. <u>Mode d'administration</u> <u>La solution reconstituée doit être injectée par voie sous-cutanée un jour sur deux.</u> Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.
Contre-indications	Contre-indications
- Initiation du traitement au cours de la grossesse (voir rubrique 4.6). - Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron β naturel ou	- Patients ayant des antécédents d'Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients. - Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8). - Décompensation d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).	6.1. - Initiation du traitement au cours de la grossesse(voir rubrique 4.6). - Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8) - Décompensation d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8)
Mise en garde et précautions particulières d'emploi	Mise en garde et précautions particulières d'emploi
<u>Affections du système immunitaire</u> L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale. <u>Affections gastro-intestinales</u> Dans de rares cas, l'utilisation d'Extavia a été associée à une pancréatite s'accompagnant souvent d'hypertriglycémie. <u>Affections du système nerveux</u> Extavia doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Extavia doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Extavia. L'arrêt du traitement par Extavia devra être envisagé si nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.8). Extavia doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, ou traités par anti-épileptiques, en particulier si leur épilepsie n'est pas contrôlée par antiépileptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Ce produit contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel extrêmement faible de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu. <u>Examens biologiques</u> Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer régulièrement un bilan thyroïdien.	<u>Affections du système immunitaire</u> L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale. <u>Affections gastro-intestinales</u> Dans de rares cas, Des cas de pancréatite ont été observés lors de l'utilisation d'Extavia, a été associée à une s'accompagnant souvent d'hypertriglycémie. <u>Affections du système nerveux</u> Extavia doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Extavia doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Extavia. L'arrêt du traitement par Extavia devra être envisagé si nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.8) Extavia doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques, ou chez les patients traités par anti-épileptiques, et en particulier si leur épilepsie n'est pas chez les patients atteints d'épilepsie insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8) Ce médicament produit contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel extrêmement faible de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu. <u>Examens biologiques</u> Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer régulièrement un bilan thyroïdien. Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple aspartate aminotransférase sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), alanine aminotransférase sérum glutamo pyruvique transaminase (SGPT) et gamma glutamyltransférase), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Extavia puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.	atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple aspartate aminotransférase sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), alanine aminotransférase sérum glutamo pyruvique transaminase (SGPT) et gamma glutamyltransférase), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Extavia puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.
Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.	Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.
<u>Affections hépatobiliaires</u> Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Extavia au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons bêta, des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été rapportés rarement chez les patients prenant Extavia. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connues pour être hépatotoxiques ou en cas de co-morbidités (par exemple maladie maligne métastatique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).	<u>Affections hépatobiliaires</u> Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Extavia au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons bêta, des cas d'atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisances hépatiques, ont été rapportés chez les patients prenant Extavia. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connues pour être hépatotoxiques ou en cas de co-morbidités (par exemple maladie maligne métastatique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).
Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption d'Extavia devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique, et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.	Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption d'Extavia devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique, et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u> Extavia devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.	<u>Affections du rein et des voies urinaires</u> Extavia devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
<u>Affections cardiaques</u> Extavia doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques pré-existants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance	<u>Affections cardiaques</u> Extavia doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques pré-existants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Extavia.	de l'instauration du traitement par Extavia.
Bien que Extavia soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Extavia.	Bien que Extavia soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Extavia. chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés.
De rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation d'Extavia est suspectée, le traitement devra être interrompu.	De rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation d'Extavia est suspectée, le traitement devra être interrompu.
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Dans de rares cas, il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères le traitement par Extavia devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Dans de rares cas, Il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères le traitement par Extavia devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.
Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Extavia (voir rubrique 4.8). Cette nécrose peut atteindre fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Rarement un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.	Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Extavia (voir rubrique 4.8). Cette nécrose peut atteindre fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Rarement Un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont parfois nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.
En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections d'Extavia.	En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections d'Extavia.
Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Extavia à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Extavia ait été poursuivi.	Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Extavia à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Extavia ait été poursuivi.
Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients : - d'utiliser une technique d'injection aseptique, - de changer de site d'injection lors de chaque administration.	Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients : - d'utiliser une technique d'injection aseptique, - de changer de site d'injection lors de chaque administration.
La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement	La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions ainsi que les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots. Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent. <u>Immunogénicité</u> Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour suivre le développement des anticorps dirigés contre Extavia. Lors des différents essais cliniques contrôlés, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron α-1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude. L'apparition de ces anticorps neutralisants est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée. Dans l'étude sur des patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32% (88) des patients traités immédiatement par Extavia ; chez 47% (41) d'entre eux, la recherche d'anticorps est redevenue négative dans les 3 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants n'a pas été associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD) et du délai avant progression confirmée du score EDSS). La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants. Il a été démontré, in vitro, qu'il existe une réaction croisée entre Extavia et l'interféron α naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié in vivo et la signification clinique n'en est pas évidente. Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont	la majorité des patients. Les réactions ainsi que et les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots. Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent. <u>Immunogénicité</u> Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour suivre le développement des anticorps dirigés contre Extavia. Lors des différents essais cliniques contrôlés, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron α-1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude. L'apparition de ces anticorps neutralisants est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée. Dans l'étude sur des patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32% (88) (89) des patients traités immédiatement par Extavia. chez 47% (41) d'entre eux, la recherche d'anticorps est redevenue négative dans les 3 années de suivi 60% (53) de ces patients sont redevenus séronégatifs d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative du nombre de lésions nouvellement actives et de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM. Cependant l'apparition de ces anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD), et du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées). La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants. Il a été démontré, in vitro, qu'il existe une réaction croisée entre Extavia et l'interféron 31 naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié in vivo et la signification clinique n'en est pas évidente.

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
terminé leur traitement par Extavia sont rares et peu concluantes. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur les manifestations cliniques de la maladie plutôt que sur l'activité des anticorps sériques neutralisants.	Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Extavia sont rares et peu concluantes. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur les manifestations cliniques de la maladie plutôt que sur l'activité des anticorps sériques neutralisants. <u>Excipients</u> Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours d'Extavia à la dose de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée. En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques l'utilisation concomitante d'Extavia et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée. L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique. Il n'y a pas eu d'études d'interactions avec les anti-convulsivants.	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours d'Extavia à la dose de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée. En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques l'utilisation concomitante d'Extavia et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée. L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique. Il n'y a pas eu d'études d'interactions avec les anti-convulsivants.
Grossesse et allaitement	Grossesse et allaitement
<u>Grossesse</u> Les données relatives à l'utilisation d'Extavia au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles montrent la possibilité d'une augmentation du risque d'avortement spontané. L'initiation du traitement par Extavia est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). <u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception	<u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception appropriée. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Extavia, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (voir rubrique 5.3). Chez les patientes à fort taux de poussées avant le début du traitement, le risque d'une poussée sévère après arrêt d'Extavia dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané.

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)
appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Extavia, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (voir rubrique 5.3). Chez les patientes à fort taux de poussées avant le début du traitement, le risque d'une poussée sévère après arrêt d'Extavia dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané. <u>Allaitement</u> Le passage de l'interféron β-1b dans le lait maternel n'est pas connu. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par Extavia.	<u>Grossesse</u> Les données relatives à l'utilisation d'Extavia au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles montrent la possibilité d'une augmentation du risque d'avortement spontané. L'initiation du traitement par Extavia est contre indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Extavia, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (voir rubrique 5.3). Chez les patientes à fort taux de poussées avant l'initiation du traitement, le risque d'une poussée sévère après arrêt d'Extavia dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si le passage de l'interféron β-1b est excrété dans le lait maternel n'est pas connu. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par Extavia. <u>Fécondité</u> Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée (voir rubrique 5.3).
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Sans objet	Sans objet
Effets indésirables	Effets indésirables
a) Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration d'Extavia. Rougeur, gonflement, décoloration, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8 millions d'UI) d'Extavia. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance à Extavia (voir rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.	a) Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après administration d'Extavia. Rougeur, gonflement, décoloration changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8 millions d'UI) d'Extavia. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance à Extavia (voir rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans les tableaux ci-dessous, le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
b) La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (<i>Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques</i>) et des rapports de pharmacovigilance (<i>Tableau 2 : fréquence des notifications sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables imputables au produit et classés selon les critères suivants : très fréquents $\geq 1/10$, fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, rares $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$, très rares $< 1/10\ 000$</i>). L'expérience encore limitée de Extavia chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés. <i>Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence $\geq 10\%$ et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence $< 10\%$ mais statistiquement significatifs.</i>					b) La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (<i>Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques</i>) et des rapports de pharmacovigilance <i>lors d'un traitement par Extavia (Tableau 2 : fréquences des notifications sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables imputables au produit et classés selon les critères suivants - lorsque celles-ci sont connues - établies sur la base des essais cliniques poolés [très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$, très rare $< 1/10\ 000$])</i>. L'expérience encore limitée de Extavia chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés. <i>Tableau 1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence $\geq 10\%$ et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence $< 10\%$ mais statistiquement significatifs, rapportés au cours des essais cliniques.</i>				
Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-)	Sclérose en plaques évoluant par poussées	Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-)	Sclérose en plaques évoluant par poussées
Événements indésirables cliniques et biologiques	Extavia 250 microgrammes (Placebo)	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=360	Extavia 250 microgrammes (Placebo)	Extavia 250 microgrammes (Placebo)	Événements indésirables cliniques et biologiques	Extavia 250 microgrammes (Placebo)	Extavia 250 microgrammes (Placebo) n=360	Extavia 250 microgrammes (Placebo)	Extavia 250 microgrammes (Placebo)
Infections et infestations					Infections et infestations				
Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)	Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)	Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Affections hématologiques et du système lymphatique					Affections hématologiques et du système lymphatique				
Baisse de la numération des lymphocytes	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)	Baisse de la numération des lymphocytes	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Baisse de la numération des neutrophiles	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)	Baisse de la numération des neutrophiles	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Baisse de la numération des leucocytes	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)	Baisse de la numération des leucocytes	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)	Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Troubles du métabolisme et de la nutrition				

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
Baisse de la glycémie (<55 mg/dl)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)	Baisse de la glycémie (<55 mg/dl)	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Affections psychiatriques					Affections psychiatriques				
Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)	Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)	Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Affections du système nerveux					Affections du système nerveux				
Céphalées	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)	Céphalées	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)	Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)	Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)	Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)	Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Affections oculaires					Affections oculaires				
Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)	Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Vision anormale	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)	Vision anormale	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Douleurs	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)	Douleurs	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Affections cardiaques					Affections cardiaques				
Palpitations	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)	Palpitations	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Affections vasculaires					Affections vasculaires				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)	Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)	Hypertension °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)			Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)	Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)	Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnée	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)	Dyspnée	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Affections gastro-intestinales					Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)	Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)	Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)	Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vomissements	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)	Vomissements	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Douleurs abdominales °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)	Douleurs abdominales °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
Affections hépatobiliaires					Affections hépatobiliaires				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT> 5 fois la valeur initiale) ^x ^Λ ^{* °}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)	Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT> 5 fois la valeur initiale) ^x ^Λ ^{* °}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT> 5 fois la valeur initiale) ^x ^Λ ^{* °}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT> 5 fois la valeur initiale) ^x ^Λ ^{* °}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)	Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Erythème (rash) ^Λ [°]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)	Erythème (rash) ^Λ [°] Eruption cutanée	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Hypertonie [°]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)	Hypertonie [°]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Myalgie ^{* °}	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)	Myalgie ^{* °}	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)	Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)	Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)	Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Affections du rein et des voies urinaires					Affections du rein et des voies urinaires				
Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)		Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Protéinurie positive (> 1+) ^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)	Protéinurie positive (> 1+) ^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)	Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)	Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)	Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
Affections des organes de reproduction et du sein					Affections des organes de reproduction et du sein				
Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)	Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)	Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)	Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)	Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Réaction au site d'injection différents $\Lambda_{*}^{\circ} \S$	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)	Réaction au site d'injection différents $\Lambda_{*}^{\circ} \S$	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nécrose au site d'injection * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)	Nécrose au site d'injection * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Syndrome pseudo-grippal & Λ_{*}°	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)	Syndrome pseudo-grippal & Λ_{*}°	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fièvre Λ_{*}°	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)	Fièvre Λ_{*}°	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)	Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Douleurs thoraciques °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)	Douleurs thoraciques °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Œdèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)	Œdèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asthénie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)	Asthénie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Frissons Λ_{*}°	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)	Frissons Λ_{*}°	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sueurs *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)	Sueurs *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malaise général *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)	Malaise général *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
× Modifications biologiques Λ Relation significative avec le traitement par Extavia pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, $p < 0,05$ * Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Extavia pour la SEP évoluant par poussées ° Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Extavia pour la SEP secondairement progressive § Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, oedème au point d'injection et atrophie au point d'injection.					Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés. × Modifications biologiques Λ Relation significative avec le traitement par Extavia pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, $p < 0,05$ * Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Extavia pour la SEP évoluant par poussées ° Relation significative ($p < 0,05$) avec le traitement par Extavia pour la SEP secondairement progressive § Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est à-dire : hémorragie au point d'injection,				

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
& Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés. Tableau 2 : Fréquence des notifications (très fréquents $\geq 1/10$, fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, rares $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$, très rares $< 1/10\ 000$) sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables.					hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, oedème au point d'injection et atrophie au point d'injection. & Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs. Tableau 2 : Fréquence des notifications (très fréquents $\geq 1/10$, fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, rares $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$, très rares $< 1/10\ 000$) sur la base des rapports spontanés de réactions indésirables. Effets indésirables signalés depuis la commercialisation du produit (les fréquences - lorsque celles-ci sont connues - sont calculées à partir des données des essais cliniques poolés, N = 1 093).				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombocytopénie, Leucopénie	Lymphadénopathie	Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Thrombocytopénie, Leucopénie	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie, Hypothyroïdie, Troubles thyroïdiens	Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie, Hypothyroïdie, Troubles thyroïdiens
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Augmentation de la triglycémie, Anorexie	Troubles du métabolisme et de la nutrition				Augmentation de la triglycémie, Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression (voir aussi la rubrique 4.4)	Confusion, Anxiété, Instabilité émotionnelle, Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4)	Affections psychiatriques			Dépression (voir aussi la rubrique 4.4)	Confusion, Anxiété, Instabilité émotionnelle, Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4)
Affections du système nerveux				Convulsions	Affections du système nerveux				Convulsions
Affections cardiaques				Cardiomyopathie, Tachycardie, Palpitations	Affections cardiaques				Cardiomyopathie, Tachycardie, Palpitations
Affections vasculaires			Hypertension		Affections vasculaires			Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et				Bronchospasme, Dyspnée	Affections respiratoires,				Bronchospasme, Dyspnée

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009					Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
médiastinales					thoraciques et médiastinales				
Affections gastro-intestinales			Vomissements, Nausées	Pancréatite	Affections gastro-intestinales			Vomissements, Nausées	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine amino-transférase, Augmentation de l'aspartate amino-transférase	Augmentation de la bilirubinémie, Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), Hépatite	Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine amino-transférase, Augmentation de l'aspartate amino-transférase	Augmentation de la bilirubinémie, Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (γGT), Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, Erythème (rash), Prurit, Alopecie	Décoloration cutanée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire, Erythème (rash), Prurit, Alopecie	Décoloration cutanée
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Myalgie, Hypertonie		Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Myalgie, Hypertonie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles de la menstruation	Affections des organes de reproduction et du sein				Troubles de la menstruation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, Frissons*, Fièvre*, Réaction au site d'injection*, Inflammation au site d'injection*, Douleur au site d'injection	Nécrose au site d'injection*		Douleurs thoraciques, Malaise, Sueurs	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, Frissons*, Fièvre*, Réaction au site d'injection*, Inflammation au site d'injection*, Douleur au site d'injection	Nécrose au site d'injection*		Douleurs thoraciques, Malaise, Sueurs
Investigations				Perte de poids	Investigations				Perte de poids
* fréquences enregistrées lors des essais cliniques					* fréquences enregistrées lors des essais cliniques				
Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés.									
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.									

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009		Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)				
	et du système lymphatique					
	Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale pré-existante
	Affections endo-crinienes		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	
	Troubles du métabolisme de la nutrition		Prise de poids, perte de poids	Augmentation de la triglycémie	Anorexie	
	Affections psychiatriques		Etat confusionnel	Tentative de suicide (voir aussi la rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		
	Affections du système nerveux			Convulsions		
	Affections cardiaques		Tachycardie		Cardiomyopathie	
	Affections Respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme	
	Affections gastro-intestinales				Pancréatite	
	Affections hépatobiliaires		Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (yGT), Hépatite	Atteinte hépatique (y compris hépatites), Insuffisance hépatique	
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, Prurit, Alopecie	Changement de couleur de la peau		
	Affections	Myalgie			Broncho-	

Libellé de l'AMM au 24 novembre 2009	Nouveau libellé du RCP (modifications le 25/05/2012 et le 20/12/2012)					
	musculo-squelettiques systémiques et osseuses				spasme ²	
	Affections des organes de reproduction du sein		Ménorragies			
Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les états qui lui sont associés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.						
Surdosage	Surdosage					
Sans objet	Sans objet					
Conditions de prescription et de délivrance	Conditions de prescription et de délivrance					
Sans objet	Sans objet					