

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrGLATECT^{MC}

Acétate de glatiramère injectable

20 mg/1 mL

Seringues préremplies pour injection sous-cutanée

Immunomodulateur

Pharmascience inc.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal (QC), Canada
H4P 2T4

Date de révision :
10 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244549

GLATECT est une marque de commerce de Pharmascience inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	33

PrGLATECT^{MC}

Acétate de glatiramère

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution pour injection 20 mg/mL d'acétate de glatiramère Seringues préremplies de 1 mL	40 mg de mannitol dans de l'eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GLATECT (acétate de glatiramère pour injection) est indiqué pour :
le traitement des patients ambulatoires atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente, y compris les patients qui ont présenté un seul événement démyélinisant et qui ont des lésions typiques de la SP à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :

- pour réduire la fréquence des poussées cliniques;
- pour réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives détectées par IRM.

L'innocuité et l'efficacité de GLATECT pour le traitement de la forme chronique progressive de la sclérose en plaques n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à cet effet; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à cet effet; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

CONTRE-INDICATIONS

GLATECT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES**,

COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La voie sous-cutanée est la seule voie d'administration recommandée pour l'injection de GLATECT. GLATECT ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Généralités

Les patients doivent apprendre les techniques d'auto-injection aseptiques pour que GLATECT soit administré de façon sécuritaire, ce qui inclut une lecture attentive de la **Partie III – RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**. La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié. Il convient de vérifier à intervalles réguliers si les patients comprennent et respectent les techniques d'auto-injection aseptiques. Les patients doivent être mis en garde contre la réutilisation des aiguilles et des seringues, et les procédures de mise au rebut sécuritaire doivent leur être expliquées. Les patients doivent jeter les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant à l'épreuve des perforations. Par ailleurs, il faut expliquer aux patients comment mettre au rebut les contenants à l'épreuve des perforations, une fois qu'ils sont pleins.

Effets indésirables localisés associés à une injection sous-cutanée : Des cas de lipoatrophie localisée et de rares cas de nécrose cutanée au site d'injection ont été rapportés après l'administration d'acétate de glatiramère lors des essais cliniques et après la mise en marché du médicament. Une lipoatrophie peut se manifester après le début du traitement (parfois, dès les premiers mois) et être permanente. Il n'y a pas de traitement connu contre la lipoatrophie. Pour réduire ces effets autant que possible, il faut demander au patient d'utiliser une technique d'injection appropriée et de changer de site d'injection régulièrement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Partie III – RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des essais précliniques visant à évaluer la carcinogénicité de l'acétate de glatiramère chez la souris et le rat n'ont fait ressortir aucun signe de potentiel carcinogène associé à l'administration sous-cutanée de l'acétate de glatiramère à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour chez le rat et 60 mg/kg/jour chez la souris (voir **TOXICOLOGIE : Carcinogénicité**). La pertinence de ces résultats pour l'humain n'est pas connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Considérations relatives à l'utilisation d'un produit pouvant modifier les réactions immunitaires**).

Cardiovasculaire

Symptômes d'origine potentiellement cardiaque : Dans le cadre de l'essai GATE, quelques patients ayant reçu GLATECT ont connu un épisode de douleur thoracique transitoire. Bien que certains de ces épisodes aient été associés à une réaction immédiate après l'injection (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), d'autres ne l'ont pas été. La pathogenèse de ce symptôme est inconnue. Les patients ayant participé aux essais cliniques contrôlés menés sur un autre produit à base d'acétate de glatiramère ne souffraient pas d'une maladie cardiovasculaire importante (classe I ou II selon la *New York Heart Association*); par conséquent, les risques associés à

l'acétate de glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire comorbide ne sont pas connus.

Réactions immédiates après l'injection : GLATECT a été associé à un ensemble de symptômes apparaissant immédiatement après l'injection, qui pouvaient comprendre un ou plusieurs des symptômes suivants : bouffées congestives, douleur thoracique, palpitations, anxiété, dyspnée, constriction de la gorge et urticaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Réaction immédiate après l'injection**).

Hépatique

Très rares cas de lésions hépatiques graves, y compris l'insuffisance hépatique, l'hépatite avec la jaunisse, et les cas extrêmement rares d'hépatite fulminant menant à la greffe de foie, ont été rapportés avec l'acétate de glatiramère pendant l'expérience de post-commercialisation dans les patients avec et sans facteurs de risque pertinents dans leurs antécédents médicaux, tels que des antécédents d'événements hépatiques induits par la drogue avec d'autres thérapies de modification de la maladie indiqués pour le traitement de la sclérose en plaques, traitement concomitant avec des médicaments avec le risque connu de lésions hépatiques induites par la drogue ou des antécédents médicaux de lésion hépatique. Des événements indésirables hépatiques se sont produits de quelques jours à des années après avoir commencé le traitement avec l'acétate de glatiramère et avec un profil semblable avec les deux régimes de dose (20 mg/mL par jour et 40 mg/mL), suggérant des dommages de foie induits par le médicament idiosyncrasique dans la plupart des cas. Certains cas, rapportés dans les patients qui ont précédemment éprouvé des dommages de foie pendant le traitement avec d'autres thérapies immunomodulatrices employées pour traiter la sclérose en plaques, étaient suggestifs de l'hépatite auto-immune. La plupart des événements résolus avec l'arrêt du traitement et une relation à l'acétate de glatiramère ne pouvaient pas être exclus (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après la mise en marche**).

La prudence est recommandée lorsque vous envisagez un traitement avec de l'acétate de glatiramère chez les patients qui ont une maladie du foie préexistante ou qui ont déjà subi des lésions hépatiques pendant le traitement avec d'autres médicaments, y compris d'autres thérapies modifiantes de la maladie pour le traitement de la sclérose en plaques ou avec des médicaments à risque concomitant. Avant d'initier le traitement avec GLATECT, l'aminotransférase de sérum, la phosphatase alcaline et les niveaux totaux de bilirubine devraient être obtenus (dans les 6 mois) pour tous les patients. Les patients doivent être surveillés pendant le traitement pour déceler des signes de lésion hépatique. L'évaluation des transaminases est recommandée pendant le traitement, comme cliniquement pertinente (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**). Surveillance et Tests de laboratoire). Il est conseillé aux patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité (p. ex., jaunisse, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, fatigue inhabituelle). Interrompre le traitement si des lésions hépatiques cliniquement significatives induites par GLATECT sont suspectées.

Immunitaire

Considérations relatives à l'utilisation d'un produit pouvant modifier les réactions immunitaires : L'acétate de glatiramère étant une substance antigénique, son utilisation

peut déclencher une réponse néfaste chez l'hôte. Chez l'humain, on ignore si l'acétate de glatiramère peut modifier les réponses immunitaires normales, comme la reconnaissance des antigènes étrangers. Il est donc possible que le traitement avec l'acétate de glatiramère altère les mécanismes de défense de l'organisme contre les infections ainsi que les mécanismes de surveillance des tumeurs. Aucune évaluation systématique de tels risques n'a encore été effectuée. La modification continue de l'immunité cellulaire due à un traitement à long terme avec l'acétate de glatiramère pourrait entraîner des effets indésirables.

Des anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère se forment chez presque tous les patients exposés à la dose quotidienne recommandée de ce médicament. Selon des études menées chez le rat et le singe, des complexes immuns se déposent dans les glomérules rénaux. Des anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère ont été décelés dans le sérum des patients pendant un traitement quotidien à long terme. Les titres maximums ont été observés chez 91,9 % des patients 3 mois après le début du traitement, puis les titres ont diminué tout en demeurant au-dessus du seuil détectable pendant une période maximale de 24 mois de traitement continu avec GLATECT chez 94,7 % des patients. On n'a pas réalisé de dosage des anticorps de type IgE avec GLATECT.

Néanmoins, comme l'anaphylaxie peut être associée à l'administration de presque toutes les substances étrangères, ce risque ne peut être exclu.

GLATECT n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients ayant des antécédents de réactions anaphylactoïdes graves, de maladie pulmonaire obstructive ou d'asthme, ni auprès de patients traités pour l'un ou l'autre de ces deux derniers problèmes de santé. GLATECT doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

De rares cas de réaction anaphylactoïde associée à l'utilisation de l'acétate de glatiramère ont été signalés (< 1/1000) après la commercialisation. Certains cas ont nécessité un traitement par épinéphrine et d'autres mesures de prise en charge médicale appropriées.

Surveillance et tests de laboratoire

Rénal

Les paramètres pharmacocinétiques de GLATECT n'ont pas été établis chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la fonction rénale devrait être surveillée pendant le traitement par GLATECT. Bien qu'il n'y ait aucune donnée probante indiquant un dépôt glomérulaire de complexes immuns chez des patients, cette possibilité ne peut être écartée.

Fonction hépatique

Les transaminases hépatiques doivent être vérifiées (dans les 6 mois) avant d'entreprendre le traitement par GLATECT. L'évaluation des transaminases est recommandée pendant le traitement, comme cliniquement pertinente (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après la mise en marche**).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude comparative rigoureuse et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Aucun signe de toxicité lié à la reproduction n'a été observé dans les études précliniques (voir **TOXICOLOGIE : Reproduction et tératologie**). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas entièrement connu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché**). Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, ce médicament doit être utilisé pendant la grossesse lorsque, de l'avis du médecin, les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles. Dans le cadre de l'essai clinique pivot portant sur GLATECT, 13 femmes sont devenues enceintes pendant le traitement (8 femmes traitées par GLATECT et 5 femmes traitées par Copaxone®). Sur les 13 grossesses signalées, 3 patientes ont interrompu leur grossesse, 9 patientes ont accouché d'un nourrisson en bonne santé et 1 patiente a accouché d'un nourrisson présentant des malformations qui n'ont pas été associées au traitement par GLATECT.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Comme un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, l'administration de GLATECT à une femme qui allaite ne doit être envisagée qu'après une évaluation rigoureuse du rapport risques-avantages, et être utilisé avec prudence.

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

Gériatrie (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à cet effet; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Surveillance et essais de laboratoire

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la fonction rénale doit être surveillée pendant le traitement par GLATECT.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de GLATECT a été évaluée chez 794 patients atteints de SP rémittente et répartis de façon aléatoire pour recevoir GLATECT (n = 353), Copaxone® (n = 357) ou un placebo (n = 84) pendant 9 mois dans la phase à double insu d'un essai d'équivalence clinique (GATE). Une phase de traitement ouverte a suivi la période contrôlée par placebo où 728 patients issus de tous les groupes ont poursuivi le traitement avec GLATECT pendant une période supplémentaire de 15 mois. Les effets indésirables le plus souvent observés avec GLATECT pendant la partie contrôlée et à double insu de l'essai ont été des réactions au site d'injection et des réactions immédiates après l'injection à une incidence respective de 16,4 % et 6,8 % des patients,

comparativement à une incidence de 17,4 % et de 5,0 % chez les patients traités par Copaxone[®], et de 7,1 % et de 0,0 % chez les patients recevant le placebo.

Pendant les 24 mois de l'essai, des effets indésirables graves ont été observés chez 6,3 % des patients et 1,5 % de ces effets indésirables ont été considérés comme étant liés au traitement. Pendant toute la durée de l'essai GATE, des effets indésirables concernant plusieurs classes d'organes ou systèmes ont poussé 3,7 % des patients à abandonner le traitement ou à s'exclure de l'étude.

Réaction immédiate après l'injection : Au cours des 24 mois de l'essai GATE, une réaction immédiate après l'injection ou un symptôme associé à une telle réaction ont été rapportés par 9,3 % des patients. Une réaction immédiate après l'injection est définie comme un ensemble de symptômes qui se manifeste tout de suite après une injection et qui comprend un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. La plupart des effets étaient une réaction immédiate après l'injection, rapportée par 5,9 % des patients, et une tachycardie, rapportée par 1,1 % des patients. Dans tous les cas, ces symptômes ont été temporaires, ont disparu spontanément et n'ont nécessité aucun traitement en particulier; les symptômes peuvent apparaître plusieurs mois après l'instauration du traitement, bien qu'ils puissent se produire plus tôt pendant le traitement. Un patient donné pouvait présenter un ou plusieurs épisodes de ces symptômes pendant le traitement par GLATECT. On ne sait pas si ces épisodes sont dus à des mécanismes immunologiques ou non, ni si plusieurs épisodes semblables chez un même patient relèvent tous des mêmes mécanismes. En fait, on ignore si cet ensemble de symptômes représente à proprement parler un syndrome en particulier. Dans la période de surveillance après la commercialisation de produits à base d'acétate de glatiramère, des cas ont été signalés où des patients présentant des symptômes similaires ont reçu des soins d'urgence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Douleur thoracique : Moins de 1 % des patients ayant reçu GLATECT ont présenté une douleur thoracique pendant les deux années de l'essai GATE. Si certains de ces épisodes ont été associés à une réaction immédiate après l'injection, définie ci-dessus, il reste que d'autres n'y ont pas été associés. Le lien temporel entre la douleur thoracique et l'injection d'acétate de glatiramère n'était pas toujours connu, et la douleur était transitoire (de façon générale, elle ne durait que quelques minutes), souvent associée à aucun autre symptôme et, d'un point de vue clinique, n'a pas semblé avoir d'importantes séquelles. La pathogenèse de ce symptôme est inconnue. Les patients des essais cliniques sur un autre produit à base d'acétate de glatiramère ne souffraient pas d'une maladie cardiovasculaire importante (classe I ou II selon la *New York Heart Association*); par conséquent, les risques associés à l'acétate de glatiramère dans le traitement de la sclérose en plaques chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire comorbide ne sont pas connus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes d'origine potentiellement cardiaque**).

Réactions indésirables localisées associées à l'administration sous-cutanée : Les réactions locales au site d'injection ont été consignées pendant des périodes de 14 jours pendant la partie à double insu (visites du jour 1 et du mois 3) et pendant la partie en mode ouvert (visites du mois 9 et du mois 12). Le nombre de réactions locales au site d'injection (douleurs, démangeaisons, rougeurs, enflures et masses) était similaire dans les groupes GLATECT et Copaxone[®]. Après un

traitement par GLATECT et par Copaxone[®], la douleur était la réaction la plus souvent considérée comme grave. Le remplacement de Copaxone[®] par GLATECT n'a pas eu d'effet sur le profil de déclaration des réactions locales au site d'injection.

D'après les analyses d'innocuité effectuées dans le cadre de l'essai GATE, GLATECT est bien toléré et son profil d'innocuité et de tolérabilité se compare à celui de Copaxone[®].

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité présentées dans cette section sont tirées d'un seul essai d'équivalence pivot, à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 9 mois, auquel s'est ajoutée une période ouverte d'une durée de 15 mois, qui a été menée auprès de patients atteints de SP rémittente. Dans la partie à double insu de l'essai, GLATECT et Copaxone[®] ont été administrés respectivement à 353 et 357 patients, et le placebo a été administré à 84 patients; 728 patients ont participé à la partie ouverte de l'étude pendant laquelle tous ont reçu GLATECT. Tous les événements indésirables ont été consignés par les chercheurs cliniques et ont été regroupés dans des catégories qui tiennent compte du dictionnaire de terminologie médicale standardisée MedDRA.

Le tableau suivant dresse la liste des signes et symptômes qui se sont manifestés pendant le traitement chez au moins 1 % des patients ayant reçu GLATECT ou Copaxone[®], et plus souvent qu'avec le placebo, pendant la période à double insu (9 mois) de l'essai clinique.

Tableau 1 – Effets indésirables apparus sous traitement chez ≥ 1 % des patients ayant reçu GLATECT ou Copaxone[®] et plus fréquemment que chez les patients du groupe placebo lors de la partie à double insu de l'étude

Classe par système et organe (MedDRA) Terme privilégié	GLATECT N = 353 (%)	Copaxone[®] N = 357 (%)	Placebo N = 84 (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection	16,4 %	17,4 %	7,1 %
Réaction immédiate après l'injection	6,8 %	5,0 %	0,0 %
Enflure au site d'injection	4,0 %	3,4 %	3,6 %
Douleur au site d'injection	3,1 %	3,6 %	1,2 %
Érythème au site d'injection	2,3 %	2,0 %	0,0 %
Prurit au site d'injection	2,3 %	1,4 %	0,0 %

Classe par système et organe (MedDRA) Terme privilégié	GLATECT N = 353 (%)	Copaxone® N = 357 (%)	Placebo N = 84 (%)
Syndrome pseudo-grippal	0,3 %	2,2 %	1,2 %
Infections et infestations			
Bronchite	1,4 %	1,4 %	0,0 %
Infection urinaire	0,6 %	1,1 %	0,0 %
Affections du système nerveux			
Poussée de sclérose en plaques	1,1 %	1,7 %	0,0 %
Étourdissements	0,6 %	2,0 %	0,0 %
Affections gastro-intestinales			
Nausées	1,4 %	0,8 %	0,0 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	1,1 %	0,6 %	0,0 %
Urticaire	1,1 %	0,6 %	0,0 %
Affections psychiatriques			
Dépression	1,7 %	2,0 %	0,0 %
Anxiété	0,3 %	1,1 %	0,0 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Dyspnée	0,8 %	1,1 %	0,0 %
Toux	0,6 %	1,1 %	0,0 %
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Lymphadénopathie	0,6 %	1,1 %	0,0 %
Affections cardiaques			
Tachycardie	1,1 %	0,8 %	0,0 %

Dans l'essai nommé plus haut, une phase de traitement en ouvert suivait la période contrôlée par placebo. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé pendant la période de suivi en ouvert durant jusqu'à 15 mois.

La fréquence des effets indésirables était comparable chez les hommes et les femmes. Dans l'essai clinique GATE, 99,9 % des patients étaient de Caucasiens. Ce pourcentage témoigne du nombre plus élevé des patients de Caucasiens dans la population de patients atteints de sclérose en plaques, même s'il ne reflète pas l'exakte répartition des patients atteints de sclérose en plaques, par race et dans le monde. En outre, la grande majorité des patients traités par GLATECT étaient âgés de 18 à 45 ans. Les données sont insuffisantes pour faire une analyse de la fréquence des effets indésirables en fonction de groupes d'âge pertinents sur le plan clinique.

Des analyses de laboratoire ont été effectuées pour tous les patients ayant participé au programme d'essais cliniques sur GLATECT. Dans le cadre de la partie à double insu de l'essai clinique, les variations des valeurs de laboratoire (hématologie, biochimie et analyse d'urine) qui

étaient significatives sur le plan clinique étaient comparables chez les patients ayant reçu GLATECT et Copaxone®. Aucun patient ayant reçu GLATECT ne s'est retiré de l'essai GATE pendant la période de traitement de 24 mois en raison de résultats de laboratoire anormaux.

Effets indésirables moins courants (< 1 %) déterminés au cours des essais cliniques

La liste suivante est celle des effets indésirables rapportés par les patients traités par GLATECT ou Copaxone® à une fréquence inférieure à 1 % et supérieure à 0,3 %, et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo dans la phase à double-insu, ou chez $\geq 0,3$ % de l'ensemble des patients dans la phase en ouvert. Lorsque la fréquence a été supérieure à 1 % dans la phase en ouvert, elle est précisée. De plus, les effets potentiellement importants qui se sont produits au moins une fois dans la phase à double insu et dans la phase de prolongation en ouvert de l'essai clinique ont été inclus.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, hyperleucocytose, leucopénie, neutrophilie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige, douleur auriculaire

Affections oculaires : vision trouble

Affections gastro-intestinales : gastrite chronique, diarrhée, vomissements, constipation, adhérences abdominales, caries dentaires, pancréatite aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : hyperthermie, hypoesthésie au site d'injection, œdème au site d'injection, douleur thoracique, frissons, atrophie au site d'injection, induration au site d'injection, trouble de la démarche, fatigue, asthénie, pyrexie

Affections hépatobiliaires : hépatite toxique, cholécystite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse

Infections et infestations : pneumonie, sinusite, herpès labial, amygdalite, varicelle, infection virale, infection des voies respiratoires, pharyngite, sinusite aiguë, grippe, rhinite, infection vaginale, cystite, laryngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection auriculaire, salpingo-ovarite, candidose génitale, infection à *Ureaplasma*, appendicite

Lésion, empoisonnement et complications liées à l'intervention : contusion, lésion au visage, lésion articulaire, contusion cérébrale, luxation, fracture de la main, fracture de la cheville, entorse

Investigations : hausse du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation de la tension artérielle, diminution du nombre de lymphocytes, gain pondéral, perte pondérale

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en vitamine D, hypercholestérolémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleur dorsale (1,4 %), arthralgie, syndrome de fuchs, gêne dans les membres, douleur musculo-squelettique, ostéoporose, douleur dans les extrémités, ostéochondrose, arthrose, syndrome fémoro-rotulien douloureux

Néoplasmes bénins, malins et indéterminés (incluant kystes et polypes) : fibrome utérin, métastases au système nerveux central, glioblastome multiforme, adénofibrome du sein, carcinome de l'intestin grêle

Affections du système nerveux : trouble de l'équilibre, perte de conscience, hypoesthésie, épilepsie, sciatique, état de mal épileptique, céphalées (2,2 %), paresthésie, dystonie neurovégétative, somnolence, syncope, tremblements, radiculite, radiculopathie cervicale, sclérose en plaques progressive secondaire

Affections psychiatriques : insomnie, trouble anxieux

Affections rénales et urinaires : incontinence urinaire, protéinurie, miction urgente, rétention urinaire, colique néphrétique, calcul néphritique

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction érectile, trouble menstruel, dysménorrhée, kyste ovarien, endométriose

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypertrophie muqueuse du sinus paranasal, douleur oropharyngée, rhinite allergique, kyste paranasal

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, prurit, psoriasis, érythème

Affections vasculaires : hypotension, bouffées congestives, hypertension (1,1 %), thrombose artérielle périphérique

Effets indésirables signalés chez > 2 % des patients lors des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur d'autres produits à base d'acétate de glatiramère et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo

Les effets indésirables signalés dans le cadre de 4 essais cliniques contrôlés par placebo pendant un traitement avec un autre produit à base d'acétate de glatiramère et ne figurant pas dans les sections ci-dessus sont énumérés ci-dessous. Ces essais ont été menés auprès de 512 patients ayant reçu la substance active et de 509 patients ayant reçu le placebo pendant une période maximale de 36 mois :

Affections cardiaques : palpitations

Affections oculaires : troubles de la vue, diplopie

Affections gastro-intestinales : vomissements, constipation, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur, douleur thoracique, inflammation au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, réaction locale, œdème périphérique, fibrose au site d'injection

Infections et infestations : infection, influenza, rhinite, bronchite, gastro-entérite, candidose vaginale, otite moyenne, herpès simplex

Troubles du métabolisme et de la nutrition : gain pondéral, anorexie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, arthralgie, cervicalgie

Affections du système nerveux : hypertonie, tremblements, migraine

Affections psychiatriques : nervosité

Affections rénales et urinaires : mictions impérieuses, pollakiurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux

Affection de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, ecchymose, trouble de la peau

Affections vasculaires : vasodilatation**

**Le terme « vasodilatation » englobe les termes « sensation de chaleur », « bouffées de chaleur », « bouffées vasomotrices », « hyperémie » et « vasodilatation ».

Autres effets indésirables observés pendant les essais cliniques portant sur d'autres produits à base d'acétate de glatiramère

Lors des essais cliniques pré-commercialisation portant sur un autre produit à base d'acétate de glatiramère à 20 mg, environ 900 patients ont reçu au moins une dose d'acétate de glatiramère dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés.

Pendant ces essais, tous les effets indésirables ont été consignés par les chercheurs cliniques qui utilisaient la terminologie de leur choix. Pour en arriver à une estimation réaliste de la proportion de patients ayant subi des effets indésirables, les effets semblables ont été regroupés en un plus petit nombre de catégories normalisées en utilisant la terminologie du dictionnaire COSTART II. Tous les effets qui se sont manifestés à au moins deux reprises, ainsi que les effets potentiellement graves qui se sont manifestés une seule fois sont inclus dans cette compilation, excluant les effets figurant déjà dans les tableaux ci-dessus, les effets trop généraux pour fournir de l'information utile, les effets sans importance et les autres effets qui se sont manifestés chez au moins 2 % des patients traités et à une fréquence égale ou supérieure à celle du groupe placebo.

De plus, les effets indésirables ont été classés en fonction des systèmes ou des appareils et énumérés en ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : *les effets indésirables fréquents* sont ceux qui se sont manifestés chez au moins un patient sur 100 (1/100), tandis que les effets indésirables *peu fréquents* sont ceux qui se sont manifestés dans une proportion d'un patient sur 100 (1/100) à un patient sur 1 000 (1/1 000).

Organisme dans son ensemble :

Fréquents : Œdème au site d'injection, atrophie au site d'injection, abcès et hypersensibilité au site d'injection

Peu fréquents : Faciès lunaire, hématome au site d'injection, cellulite, œdème généralisé, hernie, abcès au site d'injection, maladie sérique, tentative de suicide, hypertrophie au site d'injection, mélanose au site d'injection, lipome et réaction de photosensibilité

Appareil cardiovasculaire :

Fréquents : Hypertension

Peu fréquents : Hypotension, claquement systolique, souffle systolique, fibrillation auriculaire, bradycardie, apparition d'un quatrième bruit de coeur, hypotension orthostatique et varices

Appareil digestif :

Fréquents : Altération de la fonction hépatique

Peu fréquents : Sécheresse de la bouche, stomatite, sensation de brûlure sur la langue, cholécystite, colite, ulcère de l'œsophage, œsophagite, cancer gastro-intestinal, hémorragie gingivale, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, méléna, ulcération de la bouche, troubles du pancréas, pancréatite, hémorragie rectale, ténésme, coloration anormale de la langue et ulcère duodéal

Système endocrinien :

Peu fréquents : Goitre, hyperthyroïdie et hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquents : Défécation impérieuse, candidose orale, hypertrophie des glandes salivaires, carie dentaire et stomatite ulcéreuse

Systèmes hématopoïétique et lymphatique :

Peu fréquents : Leucopénie, anémie, cyanose, éosinophilie, hématémèse, lymphœdème, pancytopénie et splénomégalie

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Peu fréquents : Perte pondérale, intolérance à l'alcool, syndrome de Cushing, goutte, anomalies de la cicatrisation et xanthome

Appareil musculosquelettique :

Peu fréquents : Arthrite, atrophie musculaire, douleur osseuse, bursite, douleur rénale, troubles musculaires, myopathie, ostéomyélite, douleur tendineuse et ténosynovite

Système nerveux :

Fréquents : Rêves inhabituels, instabilité émotionnelle et stupeur

Peu fréquents : Aphasie, ataxie, convulsion, paresthésie péribuccale, dépersonnalisation, hallucinations, hostilité, hypokinésie, coma, troubles de la concentration, paralysie faciale, baisse de la libido, réaction maniaque, troubles de la mémoire, myoclonie, névralgie, réaction paranoïde, paraplégie, dépression psychotique et stupeur transitoire

Appareil respiratoire :

Fréquents : Hyperventilation et rhume des foies

Peu fréquents : Asthme, pneumonie, épistaxis, hypoventilation et modification de la voix

Peau et annexes cutanées :

Fréquents : Eczéma, zona, éruption pustuleuse, atrophie cutanée et verrues

Peu fréquents : Sécheresse cutanée, hypertrophie cutanée, dermatite, furonculose, psoriasis, angio-œdème, dermatite de contact, érythème noueux, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, pigmentation, tumeur cutanée bénigne, cancer de la peau, vergetures et éruption vésiculo-bulleuse

Organes des sens :

Fréquents : Atteinte du champ visuel

Peu fréquents : Sécheresse oculaire, otite externe, ptose, cataractes, ulcère de la cornée, mydriase, névrite optique, photophobie et agueusie

Voies urogénitales :

Fréquents : Aménorrhée, hématurie, impuissance, ménorragie, anomalies des résultats du test de Papanicolaou, miction impérieuse et hémorragie vaginale

Peu fréquents : Vaginite, douleur au flanc (rein), avortement, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, douleur mammaire, cancer *in situ* du col de l'utérus, mastose sclérokystique, calcul rénal, nycturie, kyste ovarien, priapisme, pyélonéphrite, anomalies de la fonction sexuelle et urétrite

Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Tous les patients ayant pris part aux essais cliniques sur GLATECT (l'acétate de glatiramère) ont subi des analyses de laboratoire. Les variations des paramètres de laboratoire (hématologie, biochimie sanguine et analyse des urines) qui étaient significatives sur le plan clinique étaient comparables entre les patients du groupe acétate de glatiramère et ceux du groupe placebo, dans le cadre des essais cliniques à l'insu. Aucun patient ayant reçu l'acétate de glatiramère ne s'est retiré d'un essai comparatif (avec placebo) en raison d'une anomalie des résultats des épreuves de laboratoire qui a été évaluée comme ayant un lien possible avec l'acétate de glatiramère.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les déclarations des effets indésirables survenus sous traitement à d'autres acétates de

glatiramère commercialisées provenant de déclarations spontanées et qui pouvait avoir ou non un lien de causalité avec le médicament, comprennent :

Organisme dans son ensemble : Septicémie, syndrome lupique, hydrocéphalie, distension de l'abdomen, hypersensibilité au site d'injection, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, infection bactérienne, fièvre et infection

Appareil cardiovasculaire : Thrombose, maladie vasculaire périphérique, épanchement péricardique, infarctus du myocarde, thrombophlébite extensive, occlusion coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, cardiomégalie, arythmie, angine de poitrine et tachycardie

Appareil digestif : Œdème de la langue, hémorragie gastrique d'origine ulcéreuse, lésion hépatique, hépatite, éructation, cirrhose du foie, calculs biliaires, diarrhée et troubles gastro-intestinaux

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : Thrombocytopénie, réaction de type lymphome et leucémie aiguë

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hypercholestérolémie

Appareil musculo-squelettiques : Polyarthrite rhumatoïde et spasme généralisé

Système nerveux : Myélite, méningite, néoplasme du SNC, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, rêves inhabituels, aphasie, convulsions, névralgie, anxiété, pied tombant, nervosité, troubles de l'élocution et vertige

Appareils respiratoires, thoraciques et médiastinales : Embolie pulmonaire, épanchement pleural, cancer du poumon, rhume des foins et laryngisme

Peau et annexes cutanées : Herpès simplex, prurit, éruption cutanée et urticaire

Organes des sens : Glaucome, cécité et atteinte du champ visuel

Voies urogénitales : Néoplasme des voies urogénitales, anomalie urinaire, cancer des ovaires, néphrose, insuffisance rénale, cancer du sein, cancer de la vessie et pollakiurie

Effets indésirables localisés associés à l'administration sous-cutanée : Au cours de l'expérience de post-commercialisation, on a rapporté une lipoatrophie localisée et, rarement, une nécrose cutanée aux points d'injection. La lipoatrophie peut se manifester après le début du traitement (quelquefois dès les premiers mois) et être permanente. On ne connaît pas de traitement de la lipoatrophie. Pour aider à réduire au minimum ces effets, il faut aviser le patient de suivre une bonne technique d'injection et de faire régulièrement la rotation des zones et des points d'injection. (Voir **Partie III - Renseignements pour le patient sur le médicament**).

La grossesse : À ce jour, les données post-commercialisation qui ont été récoltées portent sur plus de 2 000 grossesses signalées prospectivement et dont le résultat est connu, chez des

patientes exposées aux doses habituelles de l'acétate de glatiramère. Dans cette cohorte, les taux de pertes fœtales et d'anomalies ou des troubles congénitaux qui ont été signalés se situent dans la plage des taux normaux observés dans la population de femmes enceintes en général, ce qui indique que l'acétate de glatiramère ne cause pas de malformations ni n'exerce d'effets toxiques chez le fœtus ou le nouveau-né. Toutefois, comme aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte atteinte de SP, l'acétate de glatiramère ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.

Lésion hépatique grave : Des cas très rares de lésions hépatiques graves (y compris l'insuffisance hépatique, l'hépatite avec jaunisse, l'hépatite fulminante menant à une greffe du foie) ont été rapportés avec l'acétate de glatiramère. La plupart des cas de lésion hépatique grave résolus par l'arrêt du traitement et une relation avec l'acétate de glatiramère ne pouvaient pas être exclus (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique; MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses entre l'acétate de glatiramère et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'une évaluation exhaustive.

À ce jour, les résultats des essais cliniques ne montrent aucune interaction significative entre l'acétate de glatiramère et les traitements habituels de la sclérose en plaques, y compris l'administration concomitante de corticostéroïdes pendant un maximum de 28 jours. L'acétate de glatiramère n'a pas été évalué de façon formelle en association à l'interféron bêta. En revanche, 246 patients chez lesquels le traitement par l'interféron bêta a échoué ou n'a pas été toléré et qui ont été par la suite traités avec l'acétate de glatiramère dans le cadre d'un essai clinique ouvert n'ont pas signalé d'effets indésirables graves ou inattendus pouvant être liés au traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

GLATECT *ne doit être prescrit que par un médecin (ou après une consultation avec un médecin) qui connaît bien le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.*

La voie sous-cutanée est la seule voie d'administration recommandée pour l'injection de GLATECT (acétate de glatiramère). GLATECT ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni intramusculaire.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de GLATECT (acétate de glatiramère pour injection) pour le traitement de la sclérose en plaques rémittente est une injection quotidienne de 20 mg par voie sous-cutanée.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est plus près de l'heure de prendre la prochaine dose, omettre la dose oubliée et reprendre le schéma posologique usuel.

Éviter de faire 2 injections dans la même période de 12 heures.

Administration

Veillez consulter la **Partie III – RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS** pour savoir comment préparer et se faire une injection de GLATECT.

SURDOSAGE

Un patient a reçu deux injections de GLATECT par jour (autrement dit, une dose de 40 mg/jour plutôt que la dose recommandée de 20 mg/jour) pendant environ un mois. Ce patient n'a signalé aucun effet indésirable et aucun changement n'a été observé dans les valeurs cliniques de laboratoire. Un surdosage avec d'autres produits à base d'acétate de glatiramère (jusqu'à 300 mg) a été rapporté. Les cas de surdosage n'ont pas été associés à des effets indésirables autres que ceux mentionnés dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**. En cas de surdosage, il faut surveiller les patients et instaurer un traitement symptomatique et des soins de soutien appropriés.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GLATECT est une solution stérile d'acétate de glatiramère qui renferme les sels d'acétate d'un mélange de polypeptides synthétiques contenant quatre acides aminés naturels : L-tyrosine, L-alanine, acide L-glutamique et L-lysine dans une fraction molaire moyenne de 0,086 à 0,100; de 0,392 à 0,462; de 0,129 à 0,153 et de 0,300 à 0,374, respectivement.

Le mécanisme précis par lequel l'acétate de glatiramère exerce son effet thérapeutique sur la sclérose en plaques (SP) n'est pas complètement élucidé, mais peut impliquer une immunomodulation en induisant un phénotype régulateur des cellules présentatrices d'antigène (par exemple, les cellules dendritiques, les monocytes et les cellules B), qui peuvent exercer effets directs et / ou soutiennent les populations de lymphocytes T régulateurs et anti-inflammatoires.

Comme le profil immunologique de l'acétate de glatiramère n'est pas encore entièrement élucidé, il est possible que le produit puisse avoir des effets sur les réactions immunitaires naturelles, mais cela n'a pas été systématiquement évalué (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**).

Pharmacocinétique

Les résultats obtenus lors des essais pharmacocinétiques portant sur l'acétate de glatiramère chez l'humain (volontaires en bonne santé) et l'animal étayent l'hypothèse selon laquelle une fraction importante de la dose thérapeutique administrée au patient par voie sous-cutanée est hydrolysée localement. Néanmoins, de grands fragments d'acétate de glatiramère peuvent être reconnus par les anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère. Une certaine proportion de la dose injectée, intacte ou partiellement hydrolysée, passerait dans la circulation lymphatique, ce qui permettrait au produit d'atteindre les ganglions lymphatiques régionaux; de plus, il est possible qu'une partie du produit intact passe dans la circulation générale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Seringues préremplies

Les seringues préremplies de GLATECT doivent être réfrigérées (entre 2 et 8 °C) dès leur réception. NE PAS CONGELER.

Garder le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière. S'il n'est pas possible de conserver les seringues préremplies de GLATECT au réfrigérateur, elles peuvent être conservées à la température ambiante (15 à 25 °C) pendant un maximum d'un mois. Si les seringues préremplies n'ont toujours pas été utilisées après un mois et si elles sont toujours dans leur emballage original, elles doivent être remises au réfrigérateur (2 à 8 °C). Une seringue préremplie ne doit être utilisée qu'une seule fois.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Seringue préremplie

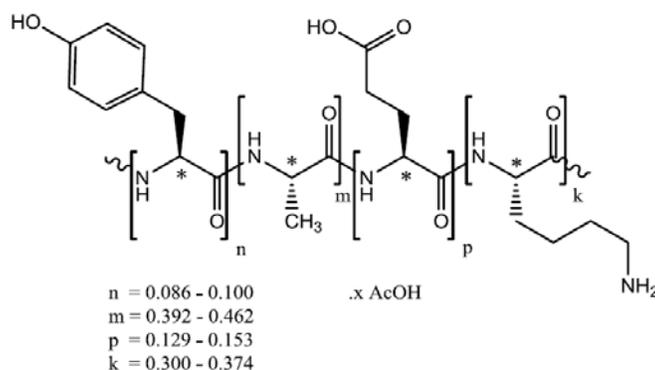
GLATECT est offert dans une seringue de verre préremplie de 1 mL à usage unique renfermant une solution stérile claire contenant 20 mg d'acétate de glatiramère et 40 mg de mannitol dans de l'eau pour injection. GLATECT est offert en boîte de 30 seringues en verre préremplies de 1 mL et à usage unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Acétate de glatiramère
Nom chimique :	Acétate de poly (L-alanine- <i>ran</i> -acide L-glutamique- <i>ran</i> -L-lysine- <i>ran</i> -L-tyrosine)
Description :	L'acétate de glatiramère est constitué de sels d'acétate provenant d'un mélange de polypeptides synthétiques contenant quatre acides aminés naturels, dans un ordre aléatoire, mais dans une fraction molaire définie. Les acides aminés présents sont les suivants : L-tyrosine (L-Tyr), L-alanine (L-Ala), acide L-glutamique (L-Glu) et L-lysine (L-Lys) dans une fraction molaire moyenne de 0,086 à 0,100, de 0,392 à 0,462, de 0,129 à 0,153 et de 0,300 à 0,374, respectivement.
Formule moléculaire :	Poly [L-Tyr ⁿ , L-Ala ^m , L-Glu ^p , L-Lys ^k] x C ₂ H ₄ O ₂
Poids moléculaire :	Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère se situe entre 5 000 et 9 000 daltons.
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	L'acétate de glatiramère est une poudre de couleur blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau et insoluble dans l'heptane. Le pH d'une solution à 1 % (p/V) dans de l'eau se situe entre 5,5 et 7,0.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Des études de caractérisation des propriétés physico-chimiques et des études de pharmacologie et de toxicologie non cliniques ont démontré la similarité de GLATECT et de Copaxone® à l'appui de l'utilisation de paramètres d'évaluation d'IRM de substitution pour évaluer l'équivalence thérapeutique.

GLATECT a été évalué dans le cadre d'un essai d'équivalence pivot, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, en mode parallèle et d'une durée de 9 mois (GATE) visant à comparer le profil d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité de GLATECT à celui de Copaxone® chez des patients atteints de SP rémittente. Cet essai a été suivi d'un traitement par GLATECT en mode ouvert d'une durée de 15 mois pour évaluer son innocuité et son efficacité à long terme. Dans le cadre de cet essai, la dose administrée était de 20 mg/jour. La phase à double insu de l'essai avait pour principal objectif de montrer que l'efficacité de GLATECT était équivalente à celle de Copaxone® à l'aide d'une évaluation du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) en pondération T1 lors des examens d'IRM effectués des mois 7 à 9.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 3 – Résumé des données démographiques de l'essai clinique

Essai	Organisation de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de patients	Âge moyen (tranche)	Sexe
GATE	Essai d'équivalence à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo et comparateur actif – 9 mois	Injection s.c. de 1 mL une fois par jour : GLATECT 20 mg Copaxone® 20 mg Placebo	GLATECT : 353 Copaxone® : 357 Placebo : 84	33,1 (18 à 56)	Femmes : 66,5 % Hommes : 33,5 %
	Essai ouvert et non contrôlé sur l'innocuité – 15 mois	Injection s.c. de 1 mL une fois par jour : GLATECT 20 mg	GLATECT/GLATECT : 324	33,1 (18 à 56)	Femmes : 66,2 % Hommes : 33,8 %
			Copaxone®/GLATECT : 323		
			Placebo/GLATECT : 81		

GLATECT : Seringue préremplie d'acétate de glatiramère à 20 mg/mL; s.c.: sous-cutanée

L'essai d'équivalence a été mené auprès d'une population représentative de l'ensemble des patients atteints de SP rémittente et présentant une maladie active sur les plans clinique et radiographique. Les données démographiques et les autres caractéristiques initiales et pathologiques étaient comparables d'un groupe de traitement à l'autre. Les patients avaient reçu un diagnostic de SP rémittente conformément aux critères révisés de McDonald (2010) et ils avaient connu au moins une poussées dans l'année précédant la première évaluation de sélection. Les patients avaient également présenté au moins une lésion rehaussée par le Gd en pondération T1 lors d'un examen de routine du cerveau par IRM effectué moins de trois mois avant la sélection, et leur score à l'échelle d'incapacité EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke, une échelle standard de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès attribuable à la SP), était de 5,5 ou moins.

Résultats de l'étude

L'analyse principale de l'efficacité comptait deux parties : la sensibilité de l'épreuve pour évaluer si les substances actives, soit GLATECT et Copaxone[®], étaient supérieures au placebo et une analyse d'équivalence pour déterminer si GLATECT permettait d'obtenir des résultats équivalents à ceux de Copaxone[®] pour ce qui est du nombre de lésions rehaussées par le Gd en pondération T1 aux mois 7, 8 et 9. Le résultat de l'ensemble d'analyse intégral était considéré comme le principal paramètre d'évaluation de l'essai; les résultats pour ce paramètre ont aussi été appuyés par les résultats dans l'ensemble de l'analyse selon le protocole.

Dans l'ensemble d'analyse intégral, la limite supérieure de l'IC à 95 %, pour le rapport entre le nombre de lésions rehaussées par le Gd en T1 pendant les mois 7 à 9 observé avec GLATECT et Copaxone[®] et celui observé avec le placebo, était inférieure à 1 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 0,651), ce qui montre la supériorité des deux substances actives sur le placebo, confirmant ainsi que l'essai était approprié pour évaluer l'équivalence.

La moyenne des moindres carrés relative au nombre de lésions rehaussées par le Gd en pondération T1 du mois 7 au mois 9 a été de 0,447 dans le groupe GLATECT et de 0,408 dans le groupe Copaxone[®]. Ainsi, selon l'ensemble d'analyse intégral, l'estimation ponctuelle du rapport GLATECT/Copaxone[®], en ce qui concerne le nombre de lésions rehaussées par le Gd en pondération T1, était de 1,095 avec un IC à 95 % de (0,883 à 1,360). La valeur de l'IC à 95 % se situait à l'intérieur de l'intervalle prédéfini pour l'équivalence (0,727 à 1,375), ce qui montre que GLATECT et Copaxone[®] sont des équivalents thérapeutiques pour obtenir une diminution du nombre de lésions cérébrales actives chez les patients atteints de SP rémittente.

Pendant la phase à double insu de l'étude, la formation d'anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère a été signalée chez une proportion semblable de patients et des titres sériques comparables d'anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère ont été signalés dans les deux groupes. Le remplacement de Copaxone[®] par GLATECT dans la partie ouverte de l'essai n'a eu aucun effet sur la production d'anticorps réactifs contre l'acétate de glatiramère ou sur leurs titres.

Essais cliniques menés pour appuyer l'approbation de COPAXONE® (acétate de glatiramère)

L'efficacité d'un autre produit à base d'acétate de glatiramère a été évaluée dans deux essais contrôlés par placebo chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente. Dans une troisième étude contrôlée par placebo, les effets de l'acétate de glatiramère sur des paramètres d'IRM ont été évalués.

Le premier essai était une étude pilote, l'essai I (essai BR-1), menée dans un seul centre, à double insu, à répartition aléatoire, avec paires appariées, en groupes parallèles et contrôlée par placebo. Cinquante patients atteints de sclérose en plaques rémittente ont reçu 20 mg/jour d'acétate de glatiramère (n = 25) ou un placebo (n = 25) par voie sous-cutanée. Le paramètre d'évaluation principal spécifié dans le protocole était la proportion de patients qui n'avaient présenté aucune poussée pendant les deux ans que durait l'essai, mais deux critères supplémentaires pertinents ont également été retenus comme paramètres d'évaluation : la fréquence des poussées pendant l'essai et la variation du nombre de poussées par rapport à la fréquence des poussées dans les 2 ans précédant l'admission à l'étude. Les résultats de cette étude (voir tableau 4) montrent qu'il y a eu un effet statistiquement significatif de l'acétate de glatiramère sur le nombre de poussées.

Tableau 4 – Essai BR-I : résultats sur l'efficacité

Paramètre	Essai I ^a		
	Acétate de glatiramère n = 25	Placebo n = 25	Valeur p
% de patients sans poussée	14/25 (56 %)	7/25 (28 %)	0,085
Fréquence moyenne des poussées	0,6/2 ans	2,4/2 ans	0,005
Réduction de la fréquence des poussées comparativement à la fréquence avant l'étude	3,2	1,6	0,025
Délai médian avant la première poussée (jours)	> 700	150	0,03
% de patients sans progression*	20/25 (80 %)	13/25 (52 %)	0,07

^aLe paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans l'essai I était la proportion de patients qui n'avaient pas présenté de poussées pendant les 2 ans que durait l'essai (% sans poussée). Les analyses ont porté sur la population en intention de traiter.

* La progression était définie comme une augmentation d'au moins un point du score sur l'échelle d'évaluation de l'incapacité DSS (*Disability Status Scale*) qui persistait pendant au moins 3 mois consécutifs.

L'essai II (01-9001) était un essai multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo. Deux cent cinquante et un patients atteints de sclérose en plaques rémittente ont été répartis aléatoirement pour recevoir 20 mg/jour d'acétate de glatiramère (n = 125) ou un placebo (n = 126) par voie sous-cutanée. Les patients avaient un diagnostic de sclérose en plaques

rémittente établi d'après les critères de Poser et avaient présenté au moins 2 exacerbations pendant les 2 ans qui précédaient immédiatement leur admission. Les patients avaient au maximum un score de 5 sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Scale Score) de Kurtzke, une échelle standard allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SP). Un score de 5 est défini comme un score auquel un patient est toujours capable de marcher mais présente une incapacité qui perturbe les activités quotidiennes sur une journée entière, un score de 6 est défini comme un score auquel un patient est toujours capable de marcher mais avec une aide, et un score de 7 sur cette échelle veut dire que le patient a besoin d'un fauteuil roulant.

Les patients ont été vus tous les 3 mois pendant 2 ans, ainsi que dans les quelques jours qui suivaient une poussée soupçonnée. Pour confirmer une poussée, un neurologue, qui était à l'insu, devait documenter des signes neurologiques objectifs et documenter la présence d'autres critères (p. ex., la persistance de la lésion pendant au moins 48 heures).

Le paramètre d'évaluation principal spécifié dans le protocole était le nombre moyen de poussées pendant le traitement.

Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse pour le paramètre d'évaluation principal ainsi que pour plusieurs paramètres d'évaluation secondaires à deux ans dans la population en intention de traiter.

Tableau 5 – Étude principale (de 24 mois) à double insu : effet sur la fréquence des poussées

Paramètre	Essai II ^a		
	Acétate de glatiramère n = 125	Placebo N = 126	Valeur <i>p</i>
Nbre moyen de poussées/2 ans ^b	1,19	1,68	0,007*
% de patients sans poussée	42/125 (34 %)	34/126 (27 %)	0,25
Délai médian avant la première poussée (jours)	287	198	0,23
% de patients sans progression ^c	98/125 (78 %)	95/126 (75 %)	0,48
Variation moyenne du score EDSS	-0,05	+0,21	0,023

^aLe paramètre d'évaluation principal de l'essai II était le nombre de poussées pendant le traitement. Les analyses se fondaient sur la population en intention de traiter.

^b Moyenne ajustée au départ

^c La progression était définie comme une augmentation de 1 point sur l'échelle EDSS persistant pendant au moins 3 mois consécutifs.

* Analyse de covariance ajustée selon le score EDSS au départ, le taux de poussées dans les 2 ans précédents et le centre de l'étude. L'ANCOVA ou analyse de covariance est un test statistique utilisé pour ajuster les différences de covariables entre le groupe de traitement et le groupe témoin dont l'effet

pourrait se confondre avec l'effet véritable du traitement lorsqu'un ou plusieurs facteurs ne sont pas équilibrés d'un groupe à l'autre.

Les effets de l'acétate de glatiramère sur la gravité des poussées n'ont été évalués dans aucun des deux essais. Les deux études ont montré un effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur le taux de poussées et c'est sur cette base que l'acétate de glatiramère est jugé efficace.

La troisième étude (9003) était une étude internationale, multicentrique, avec évaluation à l'IRM. Un total de 239 patients atteints de sclérose en plaques rémittente (119 recevant l'acétate de glatiramère et 120 recevant le placebo) ont été répartis aléatoirement. Les critères d'inclusion étaient semblables à ceux de l'essai II (étude 01-9001), avec en plus un critère selon lequel les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée par le Gd à l'IRM à la visite de sélection. Les patients étaient d'abord traités à double insu pendant 9 mois, au cours desquels ils passaient des examens d'IRM tous les mois. Le paramètre d'évaluation principal de la phase à double insu était le nombre cumulatif total de lésions rehaussées par le Gd en T1 sur neuf mois. D'autres paramètres mesurables à l'IRM ont été évalués comme paramètres secondaires. Le tableau 6 résume les résultats pour les paramètres mesurés pendant la phase à double insu de neuf mois dans la cohorte en intention de traiter. Comme le lien entre les observations à l'IRM et l'état clinique des patients est contesté, la valeur pronostique des observations statistiquement significatives suivantes est inconnue.

Tableau 6 – Phase à double insu de neuf mois : paramètres d'évaluation à l'IRM - résultats

N °	Paramètre	Acétate de glatiramère (n = 113)	Placebo (n = 115)	Valeur <i>p</i>
Paramètre d'évaluation principal				
1	Valeurs médianes du nombre cumulatif de lésions rehaussées par le Gd en T1	12	17	0,0037
Paramètres d'évaluation secondaires				
2	Valeurs médianes du nombre cumulatif de nouvelles lésions rehaussées par le Gd en T1	9	14	0,0347
3	Valeurs médianes du nombre cumulatif de nouvelles lésions en T2	5	8	0,01
4	Valeurs médianes de la variation cumulative par rapport au départ des volumes (mL) des lésions rehaussées par le Gd en T1	-0,309	0	0,0248

5	Valeurs médianes de la variation cumulative par rapport au départ des volumes (mL) des lésions en T2	8,852	13,566	0,0229
6,	Valeurs médianes de la variation cumulative par rapport au départ des volumes (mL) des lésions hypointenses en T1	1,642	1,829	0,7311
	Proportion de patients sans lésions rehaussées par le Gd en T1	46,4 %	32,2 %	0,0653

Le nombre moyen de poussées dans cette étude de 9 mois a été de 0,50 dans le groupe recevant COPAXONE® et de 0,77 dans le groupe recevant le placebo ($p = 0,0077$).

Patients atteints de sclérose en plaques rémittente au stade précoce

Une quatrième étude (GA/9010) était une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles menée auprès de 481 patients pendant jusqu'à 3 ans (acétate de glatiramère à 20 mg/jour : $n = 243$; placebo : $n = 238$). Les patients avaient eu un seul épisode neurologique avec une présentation unifocale bien définie et avaient au moins deux lésions cérébrales à l'IRM avec pondération en T2 (connu auparavant sous le nom de « syndrome clinique isolé »). Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le temps écoulé avant l'apparition d'une deuxième poussée diagnostiquée selon les critères de Poser. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient les observations à l'IRM incluant le nombre de nouvelles lésions en T2 et le volume des lésions en T2.

Le temps écoulé avant l'apparition d'une deuxième poussée a été significativement plus long dans le groupe recevant l'acétate de glatiramère, ce qui s'est traduit par une réduction du risque de 45 % (rapport des risques instantanés [*Hazard Ratio*] = 0,55; IC à 95 % [0,40; 0,77], $p = 0,0005$).

L'acétate de glatiramère a prolongé le temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée de 386 (115 %) jours, puisqu'il a été de 336 jours dans le groupe recevant le placebo et de 722 jours dans le groupe recevant l'acétate de glatiramère (basé sur le 25e percentile; estimations selon la méthode de Kaplan-Meier).

Au total, 25 % des patients recevant l'acétate de glatiramère et 43 % des patients recevant le placebo ont présenté une deuxième poussée sur une durée de traitement moyenne de 2,4 ans.

Les bienfaits du traitement par l'acétate de glatiramère par rapport au placebo ont également été démontrés sur deux paramètres d'évaluation secondaires fondés sur les observations à l'IRM. Le nombre de nouvelles lésions en T2 à la dernière observation était significativement plus bas ($p < 0,0001$) chez les patients sous acétate de glatiramère, démontrant un effet du traitement de 58 % en faveur de l'acétate de glatiramère par rapport au placebo (le nombre moyen de nouvelles lésions en T2 à la dernière observation était de 0,7 avec l'acétate de glatiramère et de 1,8 avec le placebo). De plus, le volume des lésions en T2 ajusté par rapport au départ à la dernière observation a montré une réduction significative ($p = 0,0013$) de 13 % en faveur de l'acétate de

glatiramère par rapport au placebo (la variation médiane par rapport au départ du volume des lésions en T2 à la dernière observation était de 0,7 mL sous acétate de glatiramère et de 1,3 mL sous placebo).

Cependant, l'effet du traitement précoce par COPAXONE à 20 mg/mL une fois par jour sur l'évolution à long terme de la maladie est inconnu, car l'étude était principalement conçue pour évaluer le temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

L'acétate de glatiramère atténue ou prévient efficacement les manifestations cliniques et histologiques du modèle animal le plus largement reconnu de la sclérose en plaques (SP), l'EAE. Cet effet de l'acétate de glatiramère a été observé chez une grande variété d'espèces animales, y compris la souris, le rat, le cobaye, le lapin et les primates (singe rhésus et babouin).

L'acétate de glatiramère exerce une réaction croisée partielle avec la protéine basique de la myéline (PBM), tant sur le plan humoral que sur le plan cellulaire. De plus, il entre en concurrence avec les peptides de la myéline, y compris la glycoprotéine mineure de la myéline et des oligodendrocytes (MOG, *myelin-oligodendrocyte glycoprotein*) et le protéolipide myélinique (PLP, *proteolipid protein*), pour la liaison aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. L'acétate de glatiramère a une grande affinité de liaison aux molécules du CMH de classe II sur la surface des cellules présentant l'antigène. Des essais *in vitro* ont montré que cette affinité de l'acétate de glatiramère suffit pour déplacer compétitivement la PBM, la MOG et le PLP du CMH de classe II. La spécificité de la liaison de l'acétate de glatiramère a été montrée par l'observation selon laquelle ce sont les anticorps anti-CMH de classe II DR qui inhibent l'interaction entre l'acétate de glatiramère et le CMH de classe II, et non les anticorps anti-CMH de classe I ni les anticorps anti-CMH de classe II DQ.

L'induction des lymphocytes T suppresseurs a été démontrée expérimentalement. Les hybridomes de lymphocytes T provenant de cellules spléniques d'animaux traités par l'acétate de glatiramère transféraient une résistance à l'EAE aux animaux non traités et inhibaient la prolifération spécifique de l'antigène et la sécrétion d'interleukine-2 (IL-2) d'une lignée de lymphocytes T spécifiques à la PBM. L'inhibition des lymphocytes T effecteurs spécifiques à la PBM par l'acétate de glatiramère a été montrée par plusieurs essais *in vitro*. En présence de cellules présentant l'antigène, l'acétate de glatiramère inhibe compétitivement la prolifération ainsi que la sécrétion d'IL-2 et d'interféron gamma par les lignées de lymphocytes T spécifiques à la PBM d'origine humaine sans effet sur les lignées de lymphocytes T spécifiques à d'autres antigènes. L'acétate de glatiramère seul ne stimule pas la prolifération, la sécrétion d'IL-2 ni les réactions cytotoxiques des lymphocytes T spécifiques à la PBM d'origine humaine. Par ailleurs, il a été observé que l'acétate de glatiramère inhibe la cytotoxicité des lymphocytes T spécifiques à la PBM.

Des tentatives ont été faites pour préciser les caractéristiques de la biodisponibilité de l'acétate de glatiramère marqué à l'¹²⁵I et administré par voie sous-cutanée chez l'animal. Des

échantillons de sérum ont été soumis à une analyse quantitative par chromatographie liquide à haute performance (HPLC ou *High Performance Liquid Chromatography*) afin d'évaluer la proportion d'acétate de glatiramère intact et celle de fragments de peptides liés à l'acétate de glatiramère en fonction du temps. Trois minutes après l'injection, la courbe d'élution obtenue par HPLC correspondait à celle de l'acétate de glatiramère. Après 15 minutes, cependant, la courbe d'élution a révélé deux plus petites espèces distinctes ainsi que de l'iodure libre. On ne sait pas encore avec précision si les deux espèces plus petites représentaient des métabolites de l'acétate de glatiramère marqué à l'¹²⁵I ou d'autres espèces non liées à l'acétate de glatiramère et qui auraient été iodées à la suite d'un échange d'iodure. Ces essais n'ont pas été répétés chez l'humain.

Selon d'autres essais *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, il a été observé que l'acétate de glatiramère marqué à l'¹²⁵I se dégrade rapidement au site d'injection. Les essais portant sur des homogénats tissulaires laissent croire que ce phénomène pourrait être également présent chez l'humain. En raison de la possibilité d'une « déiodation », d'un échange d'iodure et de l'incorporation d'acides aminés de l'acétate de glatiramère dans d'autres peptides, les résultats des essais portant sur l'acétate de glatiramère marqué à l'¹²⁵I doivent être interprétés avec circonspection.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'acétate de glatiramère a été bien toléré après une seule injection sous-cutanée d'une dose de 400 mg/kg chez le rat. Aucun effet toxique n'a été observé.

Après l'administration intraveineuse (i.v.) de 200 mg/kg chez le rat, de graves morbidités ont été observées, dont environ 10 % de décès. À la dose de 40 mg/kg, aucun décès n'a été observé, et seuls des tremblements transitoires ont été observés chez un seul animal.

Toxicité à long terme (semi-chronique et chronique)

Des essais sur la reproduction et la toxicité de l'acétate de glatiramère ont été effectués chez 560 rats traités pendant une période maximale de 6 mois, 68 lapins traités pendant une période maximale de 2 semaines, 23 chiens traités pendant une période maximale de 3 mois et 32 singes traités pendant une période maximale de 1 an. Les quelques décès qui sont survenus (5 rats pendant l'essai de 6 mois, 2 rats pendant l'essai de 4 semaines, 1 rat pendant l'essai sur la reproduction [segment III] et 1 singe pendant l'essai de 1 an) ont été jugés fortuits et sans lien avec le traitement.

Des injections sous-cutanées quotidiennes administrées à court ou à long terme ont été systématiquement bien tolérées à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour pendant des périodes maximales de 6 mois chez le rat et de 1 an chez le singe.

Chez le rat mâle âgé (à la fin de l'essai visant à évaluer la carcinogénicité du produit pendant toute la vie de l'animal), une légère augmentation de l'incidence des glomérulonéphrites a été observée. Dans ce cas, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 7,5 mg/kg/jour.

À des doses de 30 mg/kg et plus, certains signes ont été observés, comme une légère diminution du gain pondéral et des modifications mineures et temporaires dans les paramètres biochimiques et hématologiques. Ces signes, qui ont été relevés au cours de certaines études seulement, n'ont pas entraîné de séquelles sur le plan clinique. Les bilans ophtalmologiques et les ECG n'ont mis en évidence aucun résultat notable. Chez des singes recevant 30 mg/kg/jour, certains signes de surstimulation immunitaire ont été observés, comme une augmentation des titres des anticorps antinucléaires, une augmentation du nombre de centres germinatifs de la moelle osseuse ainsi que des lésions focales fibrosantes, mineures et chroniques, des artères. Le lien entre ces signes et le traitement est incertain, et la DSENO pour ces manifestations a été fixée à 10 mg/kg/jour.

En se fondant sur ces données, au cours des études sur une administration prolongée, la DSENO a été fixée à 7,5 mg/kg pour ce qui est des effets généraux de l'acétate de glatiramère.

Des lésions locales au site d'injection ont été souvent observées dans toutes les études et étaient liées à la dose. Aux doses de 30 mg/kg/jour et plus chez le rat et le singe, les réactions au site d'injection étaient significatives sur le plan clinique et mal tolérées.

Des études sur la toxicité de doses multiples ont été effectuées pour montrer l'équivalence du profil toxicologique de GLATECT à celui de Copaxone[®]. Chez le rat, l'administration d'une dose de 10 ou de 40 mg/kg/jour de GLATECT pendant une durée maximale de 90 jours a eu des effets comparables (nature, et gravité) à ceux de Copaxone[®] à des doses équivalentes. Les réponses des tissus aux sites d'injection ont été les réponses normales à la présence d'un corps étranger et, à la fin de la période de rétablissement, elles s'étaient partiellement ou entièrement résorbées. Aucun autre problème d'innocuité n'a été observé.

Carcinogénicité

Deux essais portant sur la longévité chez l'animal et visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'acétate de glatiramère, soit un essai chez la souris et un essai chez le rat, ont été terminés. Les résultats de ces deux essais n'ont révélé aucun signe de carcinogénicité associée à l'administration sous-cutanée de l'acétate de glatiramère chez le rat et la souris, à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour.

Lors de l'étude sur la carcinogénicité, qui a duré deux ans chez la souris, l'administration répétée de doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour n'a révélé aucun signe de carcinogénicité générale. Chez les mâles du groupe recevant une forte dose (60 mg/kg/jour), mais pas chez les femelles, une augmentation du nombre de fibrosarcomes au site d'injection a été observée. Ces sarcomes à cellules fusiformes qui prolifèrent rapidement en formant des foyers locaux d'infiltration, mais pas de métastases, ont été associés à une lésion cutanée déclenchée par des injections répétées d'un irritant sur une surface limitée de la peau.

Dans une étude d'une durée de deux ans évaluant le potentiel carcinogène du médicament chez le rat, l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère à une dose de 30 mg/kg/jour a été associée à une augmentation du nombre de phéochromocytomes bénins chez les mâles seulement. Cet effet n'a pas été observé à la dose de 15 mg/kg/jour et était compris les valeurs témoins historiques du laboratoire ayant participé à l'essai.

Mutagénicité

Dans des cultures de lymphocytes d'origine humaine, l'acétate de glatiramère a eu des effets marginaux et inconstants qui se sont traduits par des aberrations chromosomiques structurales. Les aberrations ou anomalies chromosomiques ne se sont pas produites dans des cellules de la moelle osseuse des souris ayant reçu 140 mg/kg du produit, équivalent approximativement à 60 % de la DL₅₀/kg par voie intra-péritonéale. L'acétate de glatiramère, avec ou sans activation métabolique, n'a pas entraîné de mutation ponctuelle chez quatre souches de *Salmonella typhimurium*, deux souches d'*Escherichia coli*, ni dans des cultures cellulaires de lymphome de souris L5178Y.

Reproduction et tératologie

Dans le cadre d'essais sur la fertilité et la reproduction chez le rat, des doses allant jusqu'à 36 mg/kg/jour d'acétate de glatiramère n'ont exercé aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction.

Des essais de toxicité sur le développement fœtal chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à environ 37,5 mg/kg n'ont révélé aucun signe d'altération du développement fœtal imputable à l'acétate de glatiramère.

Des essais de toxicité sur le développement péri- et postnatal n'ont révélé aucun effet sur le développement ni la performance de reproduction des nouveau-nés de rates ayant reçu, jusqu'au sevrage des jeunes, des doses d'acétate de glatiramère allant jusqu'à 36 mg/kg.

Études d'antigénicité

Des essais visant à évaluer l'anaphylaxie chez le cobaye et la souris sensibilisés ont montré que l'acétate de glatiramère a induit l'activité des IgG, mais très peu ou pas du tout l'activité des IgE.

Étude sur les effets cardiaques

Au cours d'une étude menée chez le chien, l'administration intraveineuse d'acétate de glatiramère a eu un effet pharmacologique, soit une baisse de la tension artérielle, à une dose de 6,0 mg/kg (10 fois la dose thérapeutique chez l'humain en mg/m²), mais pas à une dose deux fois plus faible. Cet effet n'a pas été associé à une baisse du débit sanguin des artères coronaires ou à une modification ischémique à l'ECG.

RÉFÉRENCES

1. Lando Z., Teitelbaum D., Arnon R. Effect of Cyclophosphamide on Suppressor Cell Activity in Mice Unresponsive to EAE. *J Immunol* 1979; 123(5): 2156-60.
2. Teitelbaum D., Meshorer A., Hirshfeld T., Arnon R., Sela M. Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide. *Eur J Immunol* 1971; 1: 242-8.
3. Teitelbaum D., Webb C., Meshorer A., Arnon R., Sela M. Suppression by Several Synthetic Polypeptides of Experimental Allergic Encephalomyelitis Induced in Guinea Pigs and Rabbits with Bovine and Human Basic Encephalitogen. *Eur J Immunol* 1973; 3: 273-9.
4. Teitelbaum D., Webb C., Meshorer A., Arnon R., Sela M. Protection Against Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Nature* 1972; 240: 564-6.
5. Teitelbaum D., Webb C., Bree M., Meshorer A., Arnon R., Sela M. Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis in Rhesus Monkeys by a Synthetic Basic Copolymer 1. *Clin Immunol Immunopathol* 1974; 3: 256-62.
6. Fridkis-Hareli M., Teitelbaum D., Gurevich E., Pecht I., Brautbar C., Kwon O.J., Brenner T., Arnon R., Sela M. Direct Binding of Myelin Basic Protein and Synthetic Copolymer 1 to Class II Major Histocompatibility Complex Molecules on Living Antigen-Presenting Cells-Specificity and Promiscuity. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91: 4872-6.
7. Aharoni R., Teitelbaum D., Arnon R. T-suppressor Hybridomas and Interleukin-2-dependent Lines Induced by Copolymer 1 or by Spinal Cord Homogenate Down-Regulate Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1993; 23:17-25.
8. Teitelbaum, D., Milo R., Arnon R., Sela M. Synthetic Copolymer 1 Inhibits Human T-cell Lines Specific for Myelin Basic Protein. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 137-41.
9. Milo R., Panitch H. Additive Effects of Copolymer 1 and Interferon Beta-1 on the Immune Response to Myelin Basic Protein. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 185-93.
10. Racke M.K., Martin R., McFarland H., Fritz R.B. Copolymer 1-induced Inhibition of Antigen-specific T-Cell Activation: Interference with Antigen Presentation. *J Neuroimmunol* 1992; 37: 75-84.
11. Bornstein M.B., Miller A., Slagle S., Weitzman M., Crystal H., Drexler E., Keilson M., Merriam A., Wassertheil-Smoller S., Spada V., Weiss W., Arnon R., Jacobsohn I., Teitelbaum D., Sela M. A Pilot Trial of Cop-1 in Exacerbating-Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14.
12. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A., Ford C.C., Goldstein J., Lisak R.P., Myers L.W., Panitch H.S., Rose J.W., Schiffer R.B., Vollmer T., Weiner L.P., Wolinsky J.S., et al. Extended Use of Glatiramer Acetate (Copaxone®) is Well Tolerated and Maintains Its

Clinical Effect on Multiple Sclerosis Relapse Rate and Degree of Disability. *Neurology* 1998; 50: 701-708.

13. Liu C., Wan Po A.L., Blumhardt L.D. "Summary Measure" Statistic for Assessing the Outcome of Treatment Trials in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 726-729.
14. Kermode A.G., Thompson A.J., Tofts P., MacManus D.G., Kendall B.E., Kingsley D.P.E., Moseley I.F., Rudge P., McDonald W.I. Breakdown of the Blood-Brain Barrier Precedes Symptoms and Other MRI Signs of New Lesions in Multiple Sclerosis - Pathogenetic and Clinical Implications. *Brain* 1990; 113: 1477-1489.
15. Cohen J., Belova A., Selmaj K., Wolf C., Sormani M.P., Oberyé J., van den Tweel E., Mulder R., Koper N., Voortman G., Barkhof F. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2015 Oct 12:1-9.
16. Monographie de Copaxone®. Teva Canada Limitée. Révisée le 5 juin 2016; Numéro de contrôle de la présentation : 236453.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrGLATECT^{MC} (acétate de glatiramère injectable)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre GLATECT et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de GLATECT.

Pourquoi GLATECT est-il utilisé ?

GLATECT est utilisé pour traiter les patients atteints de sclérose en plaques rémittente, y compris ceux qui ont présenté un épisode de symptômes neurologiques et qui présentent des anomalies à l'imagerie cérébrale susceptibles d'être un premier signe de sclérose en plaques.

Bien que GLATECT ne soit pas un traitement curatif, les patients traités par ce médicament ont subi moins de poussées.

Comment GLATECT agit-il ?

On croit que la sclérose en plaques (SP) est une maladie au cours de laquelle le corps, par le biais de son système immunitaire, attaque ses propres cellules. Il s'ensuit une perte de myéline, c'est-à-dire de la substance qui recouvre les fibres nerveuses, laquelle finit par entraîner l'apparition des symptômes de SP.

GLATECT est un mélange de petites protéines qui ressemblent à une protéine présente dans la myéline. On croit que GLATECT agit en modifiant les processus immunitaires qui seraient à l'origine de la SP.

Quels sont les ingrédients de GLATECT ?

Ingrédient médicamenteux : acétate de glatiramère.

Ingrédients non médicamenteux : mannitol dans de l'eau pour injection.

GLATECT est offert sous les formes posologiques qui suivent:

Solution à prise quotidienne : 20 mg/1 mL dans une seringue préremplie.

Ne prenez pas GLATECT si :

- vous êtes allergique au glatiramère ou au mannitol;
- la solution dans la seringue préremplie est trouble ou contient des particules, ou s'écoule de la seringue (fuite).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre GLATECT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

- vous avez une maladie cardiaque. Certains patients prenant GLATECT éprouvent une douleur thoracique;
- vous avez des antécédents de réactions allergiques graves;
- vous souffrez de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- vous souffrez d'asthme;
- vous avez des problèmes rénaux et / ou hépatiques;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament. GLATECT n'est pas recommandé pendant la grossesse;
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde à connaître

Réaction suivant l'injection

Vous pourriez avoir une réaction immédiatement après l'injection de GLATECT.

Habituellement, les symptômes de réaction :

- sont de courte durée et ne nécessitent pas de traitement particulier;
- peuvent survenir au début du traitement ou à n'importe quel moment durant celui-ci.

Il est possible que vous éprouviez des effets secondaires graves nécessitant une attention médicale immédiate. Ces effets secondaires pourraient notamment être les suivants :

- serrement dans la poitrine
- douleur dans la poitrine
- battements de cœur irréguliers
- difficulté à respirer
- étourdissements

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Il n'existe pas d'interactions connues entre GLATECT et d'autres médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment prendre GLATECT

La **première** fois que vous utiliserez GLATECT, vous :

- recevrez des instructions complètes sur la façon de l'utiliser;
- devriez être supervisé par un médecin ou une infirmière.

Chaque seringue préremplie doit :

- être utilisée une seule fois;
- être utilisée uniquement pour faire une injection sous-cutanée.

Dose habituelle pour adulte

- Vous utiliserez une seringue de 20 mg/1 mL de GLATECT chaque jour.
- Vous vous administrerez vous-même une injection sous-cutanée de GLATECT. Cela veut dire que vous vous injecterez GLATECT juste sous la peau, en suivant les instructions ci-dessous.
- Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient. NE modifiez PAS la dose ni le calendrier d'administration sans consulter votre médecin.
- NE cessez PAS de prendre GLATECT sans consulter votre médecin.

MODE D'EMPLOI

1^{re} étape : Assemblage du matériel

- Rassemblez d'abord le matériel dont vous aurez besoin sur une surface plane et propre dans un endroit bien éclairé :
 - Une seringue préremplie de GLATECT (chaque seringue est contenue dans un emballage à coque protectrice; détachez de l'emballage une seule seringue à la fois et conservez les autres au réfrigérateur)
 - Un tampon d'alcool (non fourni) ou accès à de l'eau et du savon
 - Un tampon d'ouate sec (non fourni)
- Veillez à ce que la solution soit à la température ambiante. Pour ce faire, laissez l'emballage à coque protectrice contenant la seringue reposer non ouvert **à la température ambiante pendant au moins 20 minutes.**
- **Avant l'injection**, lavez-vous et séchez-vous les mains. Évitez par la suite de toucher vos cheveux et votre peau pour aider à prévenir l'infection.
- N'essayez **PAS** d'expulser les petites bulles d'air de la seringue avant d'injecter le médicament.

2^e étape : Choix du point d'injection

Il est recommandé de prévoir une rotation des points d'injection et de noter les points utilisés sur un calendrier.

- Vous disposez de sept zones différentes sur votre corps où injecter le médicament (**voir la figure 1**) :
 - partie supérieure arrière des bras (côtés droit et gauche)
 - devant et extérieur des cuisses (côtés droit et gauche)
 - partie supérieure des fesses/partie arrière des hanches (côtés droit et gauche)
 - abdomen
- Choisissez une zone différente chaque jour (une pour chaque jour de la semaine).

- La surface de chacune des sept zones d'injection comprend plusieurs points d'injection possibles. Faites une rotation de ces points. **Choisissez un point d'injection différent chaque fois.**

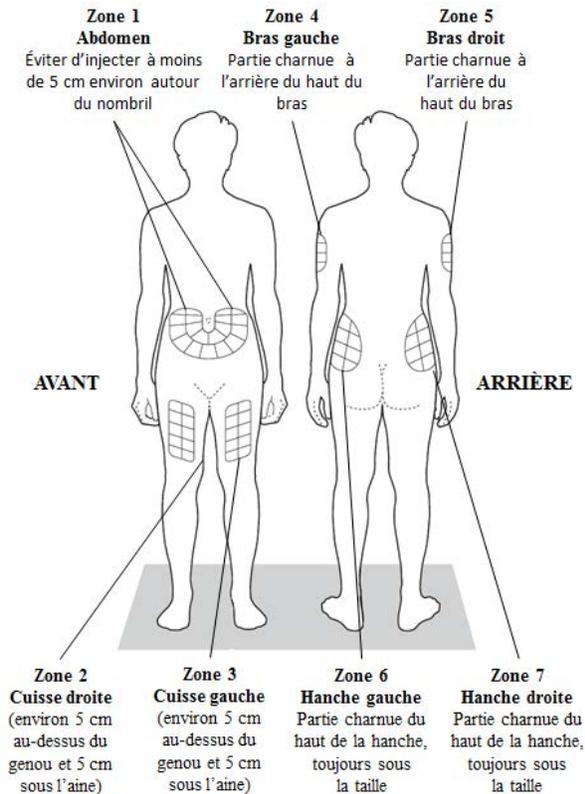


Figure 1

À noter : N'injectez PAS le médicament dans une zone :

- o douloureuse
- o décolorée
- o où vous sentez une bosse
- o où la peau se creuse parce que des injections supplémentaires à ce point peuvent approfondir le creux.

Zones difficiles d'accès : Certaines zones du corps (comme la partie arrière des bras) se prêtent plus difficilement aux auto-injections. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière comment vous y prendre pour injecter GLATECT dans ces zones.

3^e étape: Injection

1. Retirez la seringue de l'emballage à coque protectrice en détachant l'étiquette de papier, et déposez-la sur une surface plane et propre.

2. Nettoyez la zone où vous ferez l'injection avec :
 - un tampon d'alcool non utilisé (laissez sécher pendant 1 minute pour prévenir toute sensation de brûlure);ou
 - de l'eau et du savon
3. De la main avec laquelle vous écrivez, prenez la seringue de la même manière qu'un crayon. Retirez le capuchon de l'aiguille.
4. De l'autre main, pincez environ cinq centimètres (deux pouces) de peau entre le pouce et l'index pour former un pli (**voir la figure 2**).
5. **Insérez** l'aiguille à angle droit (90 degrés) en appuyant le talon de la main qui tient la seringue contre votre corps. Une fois l'aiguille complètement enfoncée dans la peau, relâchez la peau pincée (**voir la figure 3**).

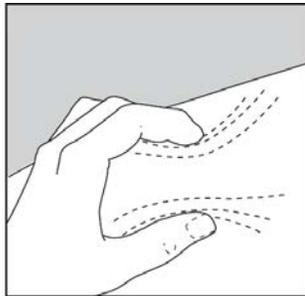


Figure 2

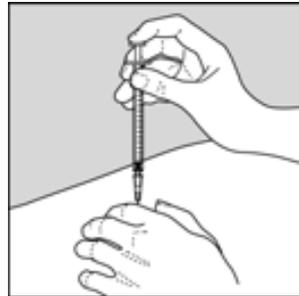


Figure 3

6. Pour injecter le médicament, tenez fermement la seringue et appuyez sur le piston. Cela ne devrait prendre que quelques secondes (**voir la figure 3**).
7. Retirez l'aiguille d'un mouvement bien droit.
8. Appuyez un tampon d'ouate sec sur le point d'injection pendant quelques secondes.
9. Jetez la seringue et son capuchon dans un contenant de plastique non perforable sécuritaire.

Comment jeter les aiguilles :

- Jetez les seringues utilisées dans un contenant de plastique non perforable (comme un contenant pour objets pointus et tranchants disponible à la pharmacie).
- Gardez le contenant hermétiquement fermé et **hors de la portée et de la vue des enfants**.
- Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière pour savoir comment mettre au rebut le contenant une fois rempli.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de GLATECT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. Cependant, si moins de 12 heures vous séparent de votre prochaine dose, omettez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique usuel. ÉVITEZ de vous donner 2 injections à moins de 12 heures d'intervalle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GLATECT?

En prenant GLATECT, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires les plus fréquents de GLATECT sont les suivants:

- Réactions cutanées au point d'injection. Ces réactions comprennent les suivantes :
 - rougeur
 - douleur
 - inflammation
 - démangeaisons
 - enflure
 - bosses
 - essoufflement
- Creux permanent sous la peau au point d'injection, provoqué par une destruction du tissu adipeux à cet endroit

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
COURANT Réaction suivant l'injection : bouffées congestives, étourdissements, éruption cutanée accompagnée d'une irritation, transpiration abondante, douleur thoracique, sensation de serrement au niveau de la poitrine, battements cardiaques irréguliers, anxiété, difficulté à respirer, sensation de serrement au niveau de la gorge, urticaire apparaissant immédiatement après l'injection			✓
Hypotension (basse pression) : étourdissements, fatigue, nausées		✓	
Hypertension (haute pression) : maux de tête, étourdissements, vision trouble ou essoufflement		✓	
Difficultés respiratoires : essoufflement, difficulté à respirer		✓	
Battements cardiaques irréguliers : battements de cœur rapides (palpitations) ou irréguliers (le cœur saute un battement)		✓	
Douleur thoracique : oppression ou sensation de serrement au niveau de la poitrine		✓	
Douleur au dos, au cou ou aux articulations	✓		
Angio-œdème : enflure des bras, des jambes ou du visage	✓		
Dépression : modification du poids, difficulté à dormir et manque d'intérêt pour les activités habituelles	✓		
Changements de votre vision	✓		
RARE Réactions allergiques graves : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres et de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
TRÈS RARE Lésion hépatique: jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, fatigue inhabituelle			✓

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

- Réfrigérez dès réception (2 à 8 °C). NE PAS CONGELER.
- Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
- S'il n'est pas possible de le conserver au réfrigérateur, GLATECT peut être laissé à la température ambiante (15 à 25 °C) une fois pendant un mois.
- **Garder hors de la portée et de la vue des enfants.**

Pour en savoir davantage au sujet de GLATECT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc., Montréal, QC, H4P 2T4.

Dernière révision : 10 mars 2021