

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

<sup>Pr</sup>**Acétate de glatiramère injectable**

20 mg / mL

Seringues préremplies pour injection sous-cutanée

Immunomodulateur

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
Le 12 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269378

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	11
8.3 Autres effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	19
8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	19
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>

9.2 Aperçu .....	21
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1 Mode d'action .....	21
10.3 Pharmacocinétique.....	21
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>15 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN .....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>32</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

L'acétate de glatiramère injectable (acétate de glatiramère) à 20 mg/mL est indiqué pour :

#### **20 mg/mL une (1) fois par jour :**

Le traitement des patients ambulatoires atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente, y compris ceux qui ont subi un événement démyélinisant unique et qui ont des lésions typiques de la SP détectées par examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :

- pour diminuer la fréquence des poussées cliniques.
- pour réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives détectées par examens d'IRM.

L'innocuité et l'efficacité de l'acétate de glatiramère dans la SP chronique progressive n'ont pas été évaluées.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (moins de 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.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (plus de 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.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

L'acétate de glatiramère injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris à un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

*La prescription d'acétate de glatiramère injectable doit être réservée aux médecins (ou après une consultation avec un médecin) qui connaissent à fond le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.*

La seule voie d'administration recommandée pour l'acétate de glatiramère injectable est la voie

sous-cutanée. L'acétate de glatiramère injectable ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

L'acétate de glatiramère injectable à 20 mg/mL doit être administré une fois par jour.

**L'acétate de glatiramère injectable à 20 mg/mL n'est pas interchangeable avec l'acétate de glatiramère injectable à 40 mg/mL.**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la [section 1.1 : Enfants](#))

#### 4.3 Administration

Consulter les [Renseignements sur le médicament pour le patient \(Mode d'emploi\)](#) pour obtenir les instructions sur la préparation et l'injection de l'acétate de glatiramère injectable.

#### 4.5 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 d'acétate de glatiramère injectable à 20 mg/mL dans la même période de 12 heures.

### 5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage d'acétate de glatiramère (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été signalés. Ces cas n'ont pas été associés à d'autres effets indésirables que ceux qui sont indiqués à la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#). En cas de surdosage, il faut surveiller l'état du patient et instaurer le traitement symptomatique et de soutien approprié.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 — Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Seringue préremplie renfermant 20 mg / mL	40 mg de mannitol dans de l'eau stérile pour injection

- Les seringues préremplies à usage unique renfermant **20 mg / mL** d'acétate de glatiramère injectable ont une tige de piston gris. Chaque seringue préremplie contient de l'acétate de

glatiramère, du mannitol et de l'eau stérile pour injection. Offertes en emballages de 30 seringues en verre préremplies à usage unique de 20 mg / mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

Les patients doivent apprendre les techniques d'autoinjection respectant l'asepsie de sorte que l'acétate de glatiramère injectable soit administré de façon sûre, en plus de lire attentivement les [Renseignements sur le médicament pour le patient](#). La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié. Il convient de vérifier périodiquement si les patients comprennent et respectent les techniques aseptiques d'autoinjection. On doit avertir les patients de ne pas réutiliser les aiguilles et les seringues et leur expliquer les procédures de mise au rebut appropriées. Les patients doivent jeter les aiguilles et les seringues utilisés dans un contenant non perforable. On doit en outre leur expliquer comment mettre au rebut les contenants non perforables une fois remplis.

### *Effets indésirables localisés associés à l'administration sous-cutanée*

Des cas de lipoatrophie localisée et de rares cas de nécrose cutanée au point d'injection ont été rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience de postcommercialisation (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La lipoatrophie peut se manifester après le début du traitement (quelquefois dès les premiers mois) et être permanente. On ne connaît pas de traitement contre la lipoatrophie. Pour contribuer 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 [Renseignements sur le médicament pour le patient](#)).

### Carcinogénèse et mutagenèse

Des essais précliniques visant à évaluer le potentiel carcinogène 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 NON CLINIQUE : Potentiel carcinogène](#)). On ignore la pertinence de ces résultats chez l'humain (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire - Considérations en matière d'utilisation d'un produit capable de modifier les réactions immunitaires](#)).

### Appareil cardiovasculaire

Symptômes qui risquent d'avoir une origine cardiaque : Un certain nombre de patients qui ont été exposés à l'acétate de glatiramère à 20 mg/mL 1 fois par jour lors de quatre essais comparatifs avec placebo ou à l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL 3 fois par semaine au cours d'un essai comparatif avec placebo ont subi au moins un épisode de ce qui a été décrit comme une douleur thoracique transitoire (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Seulement quelques-uns de

ces épisodes sont survenus dans le cadre de la réaction apparaissant immédiatement après l'injection (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La pathogenèse de ce symptôme demeure inconnue. Comme les patients des essais comparatifs ne présentaient pas de troubles cardiovasculaires importants (classe I ou II selon la *New York Heart Association*), on ignore les risques que courent les patients qui souffrent d'une atteinte cardiovasculaire comorbide et qui reçoivent de l'acétate de glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques.

Réaction immédiate suivant l'injection : L'administration d'acétate de glatiramère a été associée à un ensemble de symptômes qui surviennent immédiatement après l'injection et qui comprenaient au moins deux des symptômes suivants : bouffées congestives, douleur thoracique, palpitations, anxiété, dyspnée, constriction de la gorge et urticaire (voir [EFFETS INDÉSIRABLES : Réaction immédiate suivant l'injection](#)).

## Fonction hépatique

De très rares cas de lésions hépatiques graves (dont l'insuffisance hépatique et l'hépatite avec ictère) et des cas rarissimes d'hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique ont été signalés après la commercialisation de l'acétate de glatiramère chez des patients ayant ou non des facteurs de risque pertinents dans leurs antécédents médicaux, tels des antécédents d'événements hépatiques d'origine médicamenteuse causés par un autre médicament modificateur de la maladie indiqué pour le traitement de la sclérose en plaques, un traitement concomitant par un médicament connu pour entraîner des lésions hépatiques, ou des antécédents médicaux d'insuffisance hépatique. Des événements indésirables hépatiques se sont produits quelques jours à plusieurs années après le début du traitement par l'acétate de glatiramère; il semble que les lésions hépatiques induites par le médicament étaient de nature idiosyncrasique dans la plupart des cas. Certains cas, signalés chez des patients ayant déjà souffert de lésions hépatiques durant un traitement par d'autres immunomodulateurs utilisés pour la sclérose en plaques, faisaient penser à une hépatite auto-immune. La plupart des événements se sont résolus avec l'arrêt du traitement, ainsi on ne peut exclure la possibilité d'un lien avec l'acétate de glatiramère (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)).

On recommande d'envisager le traitement par l'acétate de glatiramère injectable avec prudence chez les patients atteints d'hépatopathie préexistante ou qui ont déjà souffert de lésions hépatiques lors d'un traitement par un autre médicament, notamment par un agent modificateur de la maladie utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques ou par un agent induisant des lésions hépatiques, administré en concomitance.

Les taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale doivent être déterminés avant le début du traitement (dans les 6 mois) par l'acétate de glatiramère injectable chez tous les patients appelés à recevoir ce médicament. Les signes de lésions hépatiques doivent être surveillés tout au long du traitement. Les transaminases doivent également être évaluées en cours de traitement, si la situation clinique le justifie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Les patients doivent être avertis de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité (p. ex. ictère, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, fatigue inhabituelle). Le traitement doit être interrompu si l'on soupçonne qu'une lésion hépatique cliniquement significative ait pu être induite par l'acétate de glatiramère injectable.

## **Systeme immunitaire**

### **Considerations en matiere d'utilisation d'un produit capable de modifier les reactions immunitaires :**

**L'acetate de glatiramere etant une substance antigénique, son utilisation risque de determiner des reactions délétères pour l'hôte. On ignore en outre si l'acetate de glatiramere peut modifier les reactions immunitaires normales de l'être humain, comme la reconnaissance des antigenes étrangers. Il est donc possible que le traitement par l'acetate de glatiramere puisse altérer les mecanismes de defense de l'organisme contre les infections ainsi que les mecanismes de surveillance des tumeurs. Aucune évaluation systématique de ces risques n'a encore été entreprise. L'altération continue de l'immunité cellulaire due au traitement chronique avec l'acetate de glatiramere pourrait entraîner des effets indésirables.**

Des anticorps réactifs contre l'acetate de glatiramere sont formés chez presque tous les patients exposés au traitement à la dose recommandée. Selon des essais menés chez le rat et le singe, des complexes immuns se déposent dans les glomérules rénaux. De plus, dans un essai comparatif portant sur 125 patients atteints de SP rémittente qui ont reçu 20 mg d'acetate de glatiramere pendant deux ans, les taux sériques d'IgG ont atteint des taux au moins trois fois plus élevés que les taux de départ chez 80 % des patients trois mois après le début du traitement. Après 12 mois de traitement, cependant, 30 % des patients avaient toujours des taux d'IgG au moins trois fois plus élevés que les taux de départ et 90 % avaient des taux plus élevés que les taux de départ après 12 mois. Les anticorps sont uniquement de sous-type IgG, et surtout de sous-type IgG-1. Aucun anticorps de type IgE n'a été détecté chez aucun des 94 sérums testés.

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

L'acetate de glatiramere n'a pas été étudié chez des sujets présentant des antécédents de réactions anaphylactoïdes graves, de maladie pulmonaire obstructive ou d'asthme ni chez des patients qui reçoivent des médicaments pour le traitement de l'une de ces deux dernières affections. Il convient donc de faire preuve de prudence pour ce qui est de l'utilisation d'acetate de glatiramere injectable chez ce type de patients.

De rares cas de réactions anaphylactoïdes (< 1/1 000) ont été rapportés en association avec l'utilisation d'acetate de glatiramere dans le cadre de la pharmacovigilance. Certains cas ont nécessité un traitement par l'épinéphrine et un autre traitement médical approprié.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### **Fonction rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acetate de glatiramere n'ont pas été déterminés chez les sujets souffrant d'un dysfonctionnement rénal. Il convient de surveiller la fonction rénale des patients atteints d'insuffisance rénale durant le traitement par l'acetate de glatiramere injectable. Même si on ne dispose pas de preuves que des complexes immuns se déposent dans les glomérules rénaux chez ces patients, cette possibilité ne peut être exclue.

### **Fonction hépatique**

Les transaminases hépatiques doivent être vérifiées avant (dans les 6 mois) le début du traitement par l'acetate de glatiramere injectable. On recommande également de les surveiller

en cours de traitement, si la situation clinique le justifie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique](#); [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucun essai comparatif rigoureux portant sur des femmes enceintes n'a été réalisé. Les essais précliniques n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité liée à la reproduction (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : 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](#)). Étant donné que les essais de reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'être humain, et qu'aucun essai comparatif rigoureux portant sur des femmes enceintes atteintes de SP n'a été réalisé, l'acétate de glatiramère injectable ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie, et que, selon le jugement clinique du médecin, les avantages potentiels l'emportent sur les dangers possibles.

Dans le cadre des essais cliniques de précommercialisation portant sur l'acétate de glatiramère (20 mg/mL 1 fois par jour), sept femmes sont devenues enceintes pendant le traitement par le produit actif. L'une de ces femmes a été perdue de vue pendant le suivi; trois femmes ont choisi d'interrompre leur grossesse, et les trois autres ont cessé de prendre le produit un mois, un mois et demi et deux mois après avoir découvert qu'elles étaient enceintes. Ces trois femmes ont donné naissance à des enfants en bonne santé. Au cours d'un essai comparatif avec placebo de 12 mois sur l'acétate de glatiramère (40 mg/mL 3 fois par semaine), neuf grossesses ont été signalées au total. Parmi celles-ci, un avortement spontané s'est produit à la 13<sup>e</sup> semaine de grossesse, et trois patientes ont choisi de subir un avortement. Cinq femmes ont mené leur grossesse à terme et toutes ont donné naissance à des enfants en bonne santé. Les patientes ont cessé le traitement par l'acétate de glatiramère avant ou au moment d'apprendre qu'elles étaient enceintes.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si l'acétate de glatiramère est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez la femme, la prudence est de mise lorsque l'acétate de glatiramère injectable est administré à une femme qui allaite. Aucun effet significatif d'altération du développement ou de la croissance de la progéniture n'a été observé au cours d'études précliniques (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE : Reproduction et tératologie](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (moins de 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.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 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.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

La majorité des données d'innocuité de l'acétate de glatiramère ont été recueillies lors de l'utilisation d'acétate de glatiramère à 20 mg/mL administré 1 fois par jour par injection sous-cutanée. La présente section décrit les données d'innocuité obtenues lors de trois essais comparatifs avec placebo sur l'acétate de glatiramère à 20 mg/mL administré 1 fois par jour, ainsi qu'au cours d'un essai comparatif avec placebo sur l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL administré 3 fois par semaine.

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours de quatre essais cliniques comparatifs, les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'utilisation d'acétate de glatiramère et dont l'incidence était d'au moins 10 % et au moins 1,5 fois plus élevée que celle observée chez les sujets qui recevaient le placebo étaient les suivants : réactions au point d'injection, vasodilatation, éruption cutanée, dyspnée et douleur thoracique.

Au cours des essais cliniques comparatifs, environ 5 % des sujets ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable comparativement à 1 % chez les sujets qui recevaient le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'arrêt du traitement étaient les suivants (par ordre décroissant de fréquence) : réactions au point d'injection, dyspnée, urticaire, vasodilatation et hypersensibilité. L'arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable grave était considéré par les investigateurs comme étant lié au traitement par l'acétate de glatiramère y compris un cas de maladie sérique mettant en danger la vie du malade.

**Réaction immédiate suivant l'injection** : Environ 14 % des patients atteints de sclérose en plaques qui ont reçu de l'acétate de glatiramère dans le cadre de quatre essais comparatifs ont signalé une réaction apparaissant immédiatement après l'injection sous-cutanée d'acétate de glatiramère comparativement à 2 % chez les patients qui recevaient le placebo. Une réaction suivant l'injection consiste en un ensemble de symptômes qui surviennent immédiatement après l'injection et qui comprennent au moins deux des symptômes suivants : bouffées congestives, douleur thoracique, palpitations, anxiété, dyspnée, constriction de la gorge et urticaire (chaque symptôme est énuméré séparément dans le Tableau 2 ci-dessous). Ces symptômes étaient toujours transitoires et spontanément résolutifs et n'exigeaient pas de traitement particulier. Ils survenaient en général plusieurs mois après l'établissement du traitement et parfois plus tôt. Un patient particulier pouvait subir un seul ou plusieurs de ces épisodes pendant son traitement par l'acétate de glatiramère injectable. On ne sait pas si ces épisodes sont liés à des mécanismes immunologiques ou non, ni si plusieurs épisodes semblables survenant chez un même patient relèvent de mécanismes identiques. En fait, on ignore si cet ensemble de symptômes représente véritablement un syndrome spécifique. Au cours de la période de postcommercialisation, des patients ont signalé avoir subi des symptômes similaires et reçu des soins médicaux d'urgence (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Symptômes qui risquent d'avoir une origine cardiaque](#)).

**Douleur thoracique** : Environ 13 % des patients qui ont reçu de l'acétate de glatiramère dans le cadre de quatre essais comparatifs (par comparaison à 5 % des patients ayant reçu un

placebo) ont subi au moins un épisode de ce qui a été décrit comme une douleur thoracique transitoire. Seulement certains de ces épisodes sont survenus dans le cadre de la réaction apparaissant immédiatement après l'injection décrite dans le paragraphe précédent. Le lien temporel entre la douleur thoracique et l'injection d'acétate de glatiramère n'était pas toujours connu. La douleur était transitoire (elle ne durait habituellement que quelques minutes), apparaissait souvent seule et ne semblait pas laisser d'importantes séquelles cliniques. Certains patients ont subi plus d'un épisode de douleur thoracique, et ces épisodes commençaient à apparaître, en règle générale, au moins un mois après l'établissement du traitement. La pathogenèse de ce symptôme demeure inconnue. Comme les patients des essais cliniques ne présentaient pas de troubles cardiovasculaires significatifs (classe I ou II selon la *New York Heart Association*), on ignore les risques que courent les patients qui souffrent d'une atteinte cardiovasculaire et qui reçoivent de l'acétate de glatiramère dans le traitement de la sclérose en plaques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Symptômes qui risquent d'avoir une origine cardiaque](#)).

## 8.2 Effets indésirables identifiés lors 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 à 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.*

### Acétate de glatiramère injectable à 20 mg/mL (administré 1 fois par jour)

Les données sur les effets indésirables présentées dans cette section proviennent de quatre essais cliniques pivots comparatifs (avec placebo) et à double insu qui ont été menés au cours des périodes de précommercialisation et de postcommercialisation chez un total de 512 patients traités par l'acétate de glatiramère et de 509 patients recevant un placebo pendant une période allant jusqu'à 36 mois. Trois essais ont porté sur la SP rémittente. Le quatrième essai a été mené chez des patients présentant une première manifestation clinique et des caractéristiques évocatrices de la sclérose en plaques et comprenait 243 patients traités par l'acétate de glatiramère et 238 patients recevant un placebo.

Au cours de ces essais, tous les effets indésirables ont été enregistrés par les chercheurs cliniques à l'aide de leur propre terminologie. De façon à donner une estimation efficace de la proportion des patients qui ont subi des effets indésirables, les effets semblables ont été regroupés dans des catégories normalisées en faisant appel à la terminologie du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs / Dictionnaire médical des activités de réglementation*).

Le tableau suivant dresse la liste des signes et symptômes qui sont apparus en cours de traitement lors des essais comparatifs (avec placebo) chez au moins 2 % des patients traités par l'acétate de glatiramère. Ces signes et symptômes étaient numériquement plus fréquents chez les patients traités par l'acétate de glatiramère que chez les patients recevant le placebo. Une lipoatrophie est survenue chez environ 2 % des patients exposés à l'acétate de glatiramère à 20 mg/mL administré 1 fois par jour au cours des essais comparatifs multicentriques (comparativement à aucun cas lors de l'exposition au placebo).

**Tableau 2 : Essais comparatifs (acétate de glatiramère injectable à 20 mg/mL 1 fois par jour) : Fréquence des effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 2$  % des patients traités par l'acétate de glatiramère à une fréquence plus grande que dans le groupe placebo**

MedDRA Version 10.0		AG à 20 mg (n=512)	MedDRA Version 10.0
		% de patients	% de patients
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	7,2	2,9
Affections cardiaques	Palpitations	7,6	3,3
	Tachycardie	4,7	1,6
Affections oculaires	Troubles de la vue	3,3	1,2
	Diplopie	2,9	1,8
Affections gastro-intestinales	Nausées	14,5	10,4
	Vomissements	7,4	4,3
	Constipation	7,0	6,3
	Dyspepsie	6,6	6,5
	Dysphagie	2,3	1,2
	Incontinence fécale	2,3	2,0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Érythème au point d'injection	46,1	10,6
	Douleur au point d'injection	36,3	17,1
	Masse au point d'injection	25,8	5,9
	Prurit au point d'injection	24,4	2,8
	Asthénie	23,8	23,2
	Œdème au point d'injection	20,9	4,5
	Douleur	18,9	16,7
	Douleur thoracique	12,5	4,9
	Inflammation au point d'injection	8,2	1,6
	Réaction au point d'injection	8,2	1,4
	Pyrexie	6,4	5,7
	Hypersensibilité au point d'injection	4,1	0,0
	Réaction locale	3,7	1,4
	Œdème facial	3,3	0,6
	Œdème périphérique	3,3	2,4
	Frissons	2,9	0,4
	Atrophie au point d'injection*	2,0	0,0
	Fibrose au point d'injection	2,0	0,6
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	3,3	1,8

MedDRA Version 10.0		AG à 20 mg (n=512)	MedDRA Version 10.0
		% de patients	% de patients
Infections et infestations	Infection	31,8	30,8
	Grippe	15,4	14,5
	Rhinite	7,4	5,9
	Bronchite	6,4	5,7
	Gastroentérite	6,3	4,3
	Candidose vaginale	4,9	2,6
	Otite moyenne	3,7	2,9
	Herpès	2,5	1,8
	Abcès dentaire	2,3	2,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain pondéral	2,9	0,8
	Anorexie	2,3	2,2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	13,5	11,2
	Arthralgie	10,4	9,4
	Cervicalgie	4,5	3,9
Affections du système nerveux	Céphalées	30,9	29,1
	Hypertonie	7,8	7,3
	Tremblement	4,1	1,8
	Migraine	3,7	2,4
	Syncope	3,1	1,8
Affections psychiatriques	Dépression	13,1	12,0
	Anxiété	11,1	8,8
	Nervosité	2,3	1,0
Affections rénales et urinaires	Miction impérieuse	5,1	4,3
	Pollakiurie	4,7	4,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	13,3	2,8
	Toux	6,6	5,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	13,7	9,0
	Hyperhidrose	6,6	4,7
	Prurit	5,1	4,3
	Ecchymose	3,5	3,3
	Urticaire	3,1	1,6
	Trouble de la peau	2,9	0,8
Affections vasculaires	Vasodilatation**	18,0	4,7

\* L'« atrophie au point d'injection » comporte les termes associés à une lipoatrophie localisée au point d'injection.

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

Dans le quatrième essai susmentionné, une période de traitement en mode ouvert a succédé à la période de traitement comparatif avec placebo. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été mis en évidence durant le suivi en mode ouvert d'une durée maximale de 5 ans.

Les données portant sur les effets indésirables qui sont apparus au cours des 4 essais cliniques comparatifs ont été analysées dans l'optique d'évaluer les différences entre les sexes. Or, aucune différence cliniquement significative n'a été relevée. Dans ces essais cliniques, 96 % des patients étaient de race blanche. Ce pourcentage reflète la représentation plus élevée des

patients de race blanche dans la population de patients atteints de sclérose en plaques, bien qu'il ne reflète pas l'exacte distribution raciale mondiale parmi les patients atteints de sclérose en plaques. De plus, la vaste majorité des patients traités par l'acétate de glatiramère étaient âgés de 18 à 45 ans. Par conséquent, on disposait de trop peu de données pour effectuer une analyse de l'incidence des effets indésirables en fonction de groupes d'âge cliniquement pertinents.

#### Acétate de glatiramère à 40 mg/mL (administré 3 fois par semaine)

L'évaluation de l'innocuité de l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL est fondée sur les données d'un essai clinique comparatif avec placebo mené à double insu chez des patients atteints de SP rémittente, soit 943 patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL 3 fois par semaine et 461 patients traités par un placebo, pendant 12 mois. Parmi les 943 patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL, approximativement 3 % des sujets ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au point d'injection; celles-ci étaient également le motif d'abandon le plus couramment évoqué.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL administré 3 fois par semaine comparativement aux patients traités par l'acétate de glatiramère à 20 mg/mL administré 1 fois par jour.

Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 36 % des patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL comparativement à 5 % des patients sous placebo. Une réaction immédiate suivant l'injection a été rapportée par environ 2 % des patients ayant reçu l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo. Au cours de l'unique essai comparatif avec placebo, environ 2 % des patients exposés à l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL 3 fois par semaine (par comparaison à 1 % des patients ayant reçu un placebo) ont subi au moins un épisode de ce qui a été décrit comme une douleur thoracique transitoire.

Le Tableau 3 dresse la liste des effets indésirables qui sont survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL 3 fois par semaine lors de l'essai comparatif avec placebo mené à l'insu. Ces effets indésirables ont été constatés en plus grand nombre chez les patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL que chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère.

**Tableau 3 : Essai comparatif (acétate de glatiramère injectable à 40 mg/mL 3 fois par semaine) : Incidence des effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq$  2 % des patients traités par l'acétate de glatiramère à une fréquence plus grande que dans le groupe placebo**

MedDRA Version 15.0		AG à 40 mg (n = 943)	Placebo (n = 461)
		% de patients	% de patients
Affections gastro-intestinales	Nausées	2,3	1,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au point d'injection	20,9	1,5
	Douleur au point d'injection	10,4	2,0

	Prurit au point d'injection	5,9	0,0
	Enflure au point d'injection	4,0	0,4
	Affection pseudo-grippale	3,2	1,5
	Induration au point d'injection	3,1	0,0
	Pyrexie	2,4	1,3
	Frissons	2,0	0,0
Infections et infestations	Rhinopharyngite	10,6	8,5
	Grippe	3,8	3,7
	Infection virale des voies respiratoires	2,5	1,5
	Pharyngite	2,0	1,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dans les membres	2,1	1,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	3,2	0,4

Les données portant sur les effets indésirables qui sont apparus au cours de l'essai clinique comparatif ont été analysées dans l'optique d'évaluer les différences entre les sexes. Les réactions au point d'injection, principalement l'érythème, la douleur et le prurit, se sont produites à une fréquence supérieure ( $\geq 5\%$ ) chez les femmes (13,7 %) que chez les hommes (8,1 %) parmi les patients traités par l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL 3 fois par semaine; la majorité des sujets ayant participé à cet essai étaient des femmes (68 %).

### 8.3 Autres effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

#### Acétate de glatiramère à 20 mg/mL (administré 1 fois par jour)

Au cours des essais cliniques de précommercialisation, environ 900 personnes ont reçu au moins une dose d'acétate de glatiramère dans le cadre d'essais cliniques comparatifs et non comparatifs. L'exposition totale des patients à l'acétate de glatiramère dans ces essais cliniques a varié de 6 mois (693 patients) à deux ans (306 patients), avec un sous-groupe de patients qui ont poursuivi le traitement pendant 20 ans ( $n = 63$ ) dans le cadre d'une prolongation ouverte à une dose quotidienne de 20 mg.

Au cours de ces essais, tous les effets indésirables ont été enregistrés par les chercheurs cliniques à l'aide de leur propre terminologie. De façon à donner une estimation efficace de la proportion des patients qui ont subi des effets indésirables, les effets semblables ont été regroupés en un plus petit nombre de catégories normalisées faisant appel à la terminologie du dictionnaire COSTART II. Tous les effets signalés qui sont survenus à au moins deux reprises ainsi que les effets potentiellement graves qui sont survenus une seule fois sont inclus dans cette compilation, à l'exception des effets déjà inscrits au tableau précédent, les effets dont le caractère trop général ne procurait aucune information, les effets sans importance et les autres effets qui se sont manifestés chez au moins 2 % des patients traités et qui étaient présents à une fréquence égale ou plus grande que dans le groupe placebo.

Les effets indésirables ont été de plus 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 sont survenus chez au moins un patient sur 100 (1/100), tandis que les effets indésirables *peu fréquents* sont ceux qui sont survenus 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 point d'injection, atrophie au point d'injection, abcès et hypersensibilité au point d'injection.

*Peu fréquents :* Hématome au point d'injection, fibrose au point d'injection, faciès lunaire, cellulite, œdème généralisé, hernie, abcès au point d'injection, maladie du sérum, tentative de suicide, hypertrophie au point d'injection, mélanose au point d'injection, lipome et réaction de photosensibilité.

### **Appareil cardiovasculaire :**

*Fréquent :* Hypertension.

*Peu fréquents :* Hypotension, claquement systolique, souffle systolique, fibrillation auriculaire, bradycardie, apparition d'un quatrième bruit du cœur, hypotension orthostatique et varices.

### **Appareil digestif :**

*Fréquent :* 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.

### **Appareil gastro-intestinal :**

*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, pancytopenie et splénomégalie.

### **Métabolisme et nutrition :**

*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.

### **Systeme nerveux :**

*Fréquents :* Rêves inhabituels, instabilité émotionnelle et stupeur.

*Peu fréquents :* Aphasie, ataxie, convulsion, paresthésie péribuccale, dépersonnalisation, hallucinations, hostilité, hypocinésie, coma, troubles de la concentration, paralysie faciale, diminution 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 foins.

*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, angiœdème, eczéma de contact, érythème noueux, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, pigmentation, tumeur cutanée bénigne, cancer de la peau, vergetures et éruption vésiculobulleuse.

### **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.

### **Appareil génito-urinaire :**

*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.

Plus de 5 500 personnes ont été exposées à l'acétate de glatiramère (à 20 mg/jour) dans le cadre des essais de postcommercialisation qui se sont déroulés en marge du programme de développement clinique. Les données d'innocuité colligées au cours de ces essais rendaient compte d'un profil d'effets indésirables similaire à celui présenté ci-dessus.

### Acétate de glatiramère à 40 mg/mL (administré 3 fois par semaine)

Les effets indésirables signalés chez les patients traités par l'acétate de glatiramère à un taux d'incidence inférieur à 2 % et à  $\geq 0,3$  % supérieur à celui observé avec le placebo, y compris les effets potentiellement graves qui sont survenus au moins une fois au cours de la phase à double insu et de la période de prolongation en mode ouvert de l'essai clinique sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables déjà mentionnés au Tableau 3 sont exclus de cette liste. Bien que les effets indésirables signalés soient survenus au cours du traitement par l'acétate de glatiramère, ils n'étaient pas nécessairement causés par l'acétate de glatiramère.

Les effets indésirables sont présentés en fonction du système ou de l'appareil touché, en ordre

décroissant de fréquence chez les patients traités par l'acétate de glatiramère.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** lymphadénopathie (0,6 %)

**Affections cardiaques :** tachycardie (1,2 %), palpitations (1 %)

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphène (0,3 %)

**Affections oculaires :** vision trouble (0,3 %)

**Affections gastro-intestinales :** douleur abdominale (1,2 %), vomissements (0,7 %), reflux gastro-œsophagien (0,4 %), pancréatite (0,3 %)

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** œdème au point d'injection (1,8 %), masse au point d'injection (1,7 %), asthénie (1,6 %), inflammation au point d'injection (1,6 %), extravasation au point d'injection (1,5 %), réaction au point d'injection (1,5 %), sensation de chaleur (1,3 %), éruption cutanée au point d'injection (1,1 %), douleur thoracique (0,8 %), hématome au point d'injection (0,7 %), hypertrophie au point d'injection (0,7 %), œdème périphérique (0,7 %), malaise thoracique (0,5 %), atrophie au point d'injection (0,4 %), irritation au point d'injection (0,4 %), douleur (0,4 %), douleur rachidienne (0,4 %), inconfort (0,3 %), hyperthermie (0,3 %), anesthésie au point d'injection (0,3 %), œdème localisé (0,3 %)

**Affections hépatobiliaires :** stéatose hépatique (0,2 %), lésion hépatique d'origine médicamenteuse (0,1 %), hépatite toxique (0,1 %)

**Affections du système immunitaire :** hypersensibilité au médicament (0,3 %), réaction anaphylactique (0,2 %), choc anaphylactique (0,1 %)

**Infections et infestations :** cystite (1,7 %), infection virale (0,8 %), gastroentérite virale (0,6 %), herpès buccal (0,5 %), pyélonéphrite chronique (0,5 %), mycose vulvo-vaginale (0,4 %), herpès (0,3 %), infection à papillomavirus (0,3 %), pneumonie (0,3 %), vaginite bactérienne (0,3 %)

**Traumatismes, intoxications et complications opératoires :** chute (0,8 %), blessure à un membre (0,3 %), brûlure thermique (0,3 %)

**Paramètres biologiques :** diminution du poids (0,7 %), baisse de la numération des neutrophiles (0,3 %), baisse de la numération des érythrocytes (0,3 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypercholestérolémie (0,3 %)

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** myalgie (0,5 %), douleur thoracique musculosquelettique (0,4 %), arthrite (0,3 %), ostéopénie (0,3 %)

**Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) :** fibroadénome du sein (0,1 %), papillome intracanaire du sein (0,1 %)\*, carcinome canalaire infiltrant (0,1 %)\*, néoplasme mammaire (0,1 %)\*

**Affections du système nerveux :** paresthésie (1,4 %), syncope (1 %), névralgie du trijumeau (0,4 %), tremblements (0,3 %)

**Affections rénales et urinaires :** leucocyturie (1,1 %), hématurie (0,6 %)

**Affections de l'appareil reproducteur et des seins :** affection mammaire (0,1 %), écoulement mammaire (0,1 %), troubles menstruels (0,4 %), calcifications mammaires (0,1 %)\*, dysplasie mammaire (0,1 %)\*

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** toux (1,8 %)

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** érythème (1,8 %), hyperhidrose (0,5 %), réaction cutanée (0,5 %), angioœdème (0,4 %), acné (0,3 %), érythème généralisé (0,3 %),

lipoatrophie (0,1 %)

**Interventions chirurgicales et médicales :** mastectomie (0,1 %)\*

**Affections vasculaires :** bouffées congestives (1,0 %), hypotension (0,7 %), hyperémie (0,6 %), bouffée de chaleur (0,3 %)

\* Effets indésirables survenus durant la période de prolongation en mode ouvert de l'essai clinique

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

Tous les patients ayant pris part aux essais cliniques sur 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.

#### **8.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

##### ***Effets indésirables rapportés après la commercialisation et qui n'avaient pas déjà été notés lors des essais cliniques***

L'expérience de postcommercialisation a dégagé un profil d'effets indésirables similaire à celui présenté ci-dessus. Après la mise sur le marché, on a signalé des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement par l'acétate de glatiramère soit dans le cadre d'essais cliniques ou de rapports spontanés. Ces réactions, qui peuvent 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 point 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, atteinte hépatique, hépatite, éructation, cirrhose du foie, calculs biliaires, diarrhée et troubles gastro-intestinaux.

**Systemes hématopoïétique et lymphatique :** Thrombocytopénie, réaction de type lymphome et leucémie aiguë.

##### **Métabolisme et nutrition :**

Hypercholestérolémie.

**Appareil musculosquelettique :**

Polyarthrite rhumatoïde et spasme généralisé.

**Système nerveux :**

Myélite, méningite, néoplasme du SNC, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, rêves inhabituels, aphasie, convulsion, névralgie, anxiété, pied tombant, nervosité, trouble de l'élocution et vertige.

**Appareil respiratoire :**

Embolie pulmonaire, épanchement pleural, cancer du poumon, rhume des foins et laryngisme.

**Peau et annexes :**

Herpès, 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.

Une analyse de l'innocuité réalisée après la commercialisation du médicament a permis de constater que le profil d'innocuité de l'acétate de glatiramère à 40 mg/mL (administré 3 fois par semaine) correspond au profil d'innocuité de l'acétate de glatiramère à 20 mg/mL (administré 1 fois par jour).

***Effets indésirables localisés associés à l'administration sous-cutanée***

Au cours de l'expérience de postcommercialisation, 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 [Renseignements sur le médicament pour le patient](#)).

À ce jour, les données postcommercialisation 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 d'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 injectable ne doit être administré pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.

***Lésions hépatiques graves***

De très rares cas de lésions hépatiques graves (y compris des cas d'insuffisance hépatique,

d'hépatite avec ictère et d'hépatite fulminante ayant nécessité une transplantation hépatique) ont été signalés avec l'acétate de glatiramère injectable. La plupart des cas de lésions hépatiques graves se sont résolus avec l'arrêt du traitement, aussi ne peut-on exclure la possibilité d'un lien avec l'acétate de glatiramère (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu

Les interactions médicamenteuses entre acétate de glatiramère et d'autres produits n'ont pas fait l'objet d'une évaluation complète. Les résultats des essais cliniques à ce jour ne font pas ressortir d'interaction significative entre acétate de glatiramère et les traitements habituels de la SP, y compris l'administration concomitante de corticostéroïdes pendant un maximum de 28 jours.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'acétate de glatiramère est un mélange lyophilisé stérile de polypeptides synthétiques renfermant quatre acides aminés naturels : l'acide L-glutamique, la L-alanine, la L-tyrosine et la L-lysine dans une fraction molaire moyenne de 0,141, de 0,427, de 0,095 et de 0,338, respectivement.

Le mode d'action précis par lequel l'acétate de glatiramère exerce son effet thérapeutique sur les patients atteints de SP n'a pas été totalement élucidé. On croit cependant qu'il pourrait s'appuyer sur l'immunomodulation, processus qui provoquerait la libération d'un phénotype de cellules de régulation présentant l'antigène, parmi lesquelles se trouvent les cellules dendritiques, les monocytes et les lymphocytes B. Ces cellules exerceraient un effet direct sur les populations de lymphocytes T régulateurs et anti-inflammatoires et/ou les appuieraient.

Comme le profil immunologique de l'acétate de glatiramère n'est pas encore complètement élucidé, certains craignent que cette molécule puisse altérer les réactions immunitaires naturelles, mais cette hypothèse n'a pas fait l'objet d'études systématiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**).

### 10.3 Pharmacocinétique

Les résultats obtenus au cours des essais pharmacocinétiques menés chez les humains (volontaires sains) et les animaux étayaient l'hypothèse selon laquelle une fraction importante de la dose thérapeutique délivrée 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.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les seringues préremplies d'acétate de glatiramère injectable doivent être réfrigérées dès leur réception (entre 2° et 8 °C). NE PAS CONGELER.

Les seringues préremplies d'acétate de glatiramère injectable ne renferment aucun agent de conservation. Ne pas utiliser si la solution contient des particules étrangères.

S'il n'est pas possible de conserver les seringues préremplies d'acétate de glatiramère injectable au réfrigérateur, elles peuvent être conservées à la température ambiante (15° à 30 °C) pendant un maximum d'un mois. Ne pas conserver les seringues préremplies d'acétate de glatiramère injectable à la température ambiante pendant plus d'un mois. Remarque : ce médicament est sensible à la lumière, le protéger de la lumière lorsqu'on ne fait pas d'injection. Une seringue préremplie ne doit servir qu'une seule fois.

Jetez toutes les seringues usagées dans un contenant en plastique non perforable.

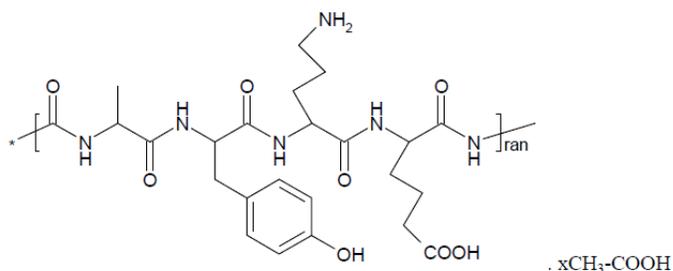
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse :

- Nom propre : Acétate de glatiramère
- Dénomination chimique : L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques.
- Formule moléculaire :  $(C_{23}H_{41}N_5O_{11})_x \cdot x C_2H_4O_2$
- Masse moléculaire : Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère se situe entre 5 000 et 9 000 daltons. L'acétate de glatiramère est identifié par des anticorps spécifiques.
- Formule développée : Poly[L-Glu<sub>13-15</sub>, L-Ala<sub>39-46</sub>, L-Tyr<sub>8.6-10</sub>, L-Lys<sub>30-37</sub>]•nCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H  
(n = 15-24)

#### Structure chimique du médicament :



- Aspect physique : Poudre de couleur blanc cassé à brun pale
- Solubilité : Librement soluble dans l'eau
- pH : Entre 5,5 et 7,4
- Pouvoir rotatoire spécifique : Entre -70° et -90° sur une base anhydre
- Activité biologique : L'activité biologique de l'acétate de glatiramère injectable est déterminée par sa capacité de bloquer l'induction de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chez la souris.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### Acétate de glatiramère à 20 mg/mL (administré 1 fois par jour)

L'efficacité de l'acétate de glatiramère a été évaluée dans le cadre de deux essais comparatifs (avec placebo) chez des patients atteints de SP rémittente. Un troisième essai comparatif (avec placebo) a évalué les effets de l'acétate de glatiramère sur les paramètres IRM.

Le premier essai (BR-1) était un essai comparatif (avec placebo) à répartition aléatoire en paires appariées, à groupes parallèles et à double insu qui a été mené dans un seul centre. Cinquante patients atteints de SP rémittente ont reçu, au hasard, 20 mg/jour d'acétate de glatiramère (n = 25) ou un placebo (n = 25) par voie sous-cutanée. Selon le protocole, le paramètre principal de l'essai consistait en la proportion de patients exempts de poussée pendant les deux ans de l'essai. Deux autres résultats pertinents ont également servi de paramètres dans le cadre de cet essai : la fréquence des poussées pendant l'essai et la variation de la fréquence des poussées par comparaison à la fréquence des poussées pendant les deux années précédant l'entrée à l'essai. Les résultats de cet essai (Tableau 4) démontrent que l'acétate de glatiramère produisait un effet statistiquement significatif sur le nombre de poussées.

**Tableau 4 : Essai BR-1 : résultats quant à l'efficacité**

Résultats <sup>a</sup>	Acétate de glatiramère (n = 25)	Placebo (n = 25)	Valeur de p
% de patients exempts de 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 aux données avant l'essai	3,2	1,6	0,025
Temps médian écoulé avant la première poussée (jours)	> 700	150	0,03
% de patients exempts de progression*	20/25 (80 %)	13/25 (52 %)	0,07

<sup>a</sup> Le paramètre principal de mesure de l'efficacité était la proportion de patients exempts de poussées pendant les deux ans de l'essai (**% de patients exempts de poussée**). Les analyses portaient sur l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai.

\* La progression se définissait comme une augmentation d'au moins un point de la cote DSS persistant pendant au moins trois mois consécutifs.

Le deuxième essai (01-9001) était un essai comparatif (avec placebo), multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire. Deux cent cinquante et un patients atteints de SP rémittente ont reçu, au hasard, 20 mg/jour d'acétate de glatiramère (n = 125) ou un placebo (n = 126) par voie sous-cutanée. Les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic de SP rémittente selon les critères de Poser et avaient subi au moins deux poussées pendant les deux années précédant immédiatement l'entrée à l'essai. Les patients devaient présenter une cote maximale de 5 sur l'échelle élargie de l'état d'invalidité de Kurtzke (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*),

échelle standard de 0 (état normal) à 10 (décès secondaire à la SP). Une cote de 5 définit un patient ambulatoire qui a des difficultés à vaquer à toutes ses activités habituelles en raison d'une invalidité; une cote de 6 définit un patient ambulatoire qui a besoin d'aide pour vaquer à ses occupations, tandis qu'une cote de 7 signifie que le sujet est confiné à un fauteuil roulant.

Les patients ont été examinés tous les trois mois pendant deux ans ainsi que dans les quelques jours suivant une poussée possible. Toute poussée devait être confirmée par un neurologue qui ignorait le traitement reçu et qui devait noter la présence de signes neurologiques objectifs ainsi que d'autres critères (p. ex., la persistance de la lésion pendant au moins 48 heures).

Le protocole précisait que le paramètre principal de l'essai était le nombre moyen de poussées pendant le traitement.

Le Tableau 5 présente les résultats de l'analyse du paramètre principal et de plusieurs paramètres secondaires de l'Essai II à deux ans, analyse portant sur l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai.

**Tableau 5 : Essai 01-9001 : (24 mois) à double insu : effet sur la fréquence des poussées**

Résultats <sup>a</sup>	Acétate de glatiramère (n = 125)	Placebo (n = 126)	Valeur de p
Nombre moyen de poussées (2 ans) <sup>b</sup>	1,19	1,68	0,007*
% de patients exempts de poussée	42/125 (34 %)	34/126 (27 %)	0,25
Temps médian écoulé avant la première poussée (jours)	287	198	0,23
% de patients exempts de progression <sup>c</sup>	98/125 (78 %)	95/126 (75 %)	0,48
Variation moyenne de la cote EDSS	-0,05	+0,21	0,023

<sup>a</sup> Le paramètre principal de mesure de l'efficacité était le nombre de poussées pendant le traitement. Les analyses portaient sur l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai.

<sup>b</sup> Moyenne ajustée de départ.

<sup>c</sup> La progression se définissait comme une augmentation d'au moins un point de la cote EDSS persistant pendant au moins trois mois consécutifs.

\* Analyse de covariance corrigée pour tenir compte de la cote EDSS initiale, de la fréquence des poussées au cours des deux années précédentes et des centres d'étude. ANCOVA ou analyse de covariance est un test statistique utilisé pour corriger les différences covariantes entre les groupes de traitement et témoin qui pourraient confondre l'effet thérapeutique réel quand un facteur ou plus ne sont pas équilibrés entre les groupes de traitement.

Les effets de l'acétate de glatiramère sur la gravité des poussées n'ont pas été évalués dans ces deux essais.

Les deux essais ont révélé que l'acétate de glatiramère avait un effet bénéfique sur la fréquence des poussées; on considère donc que l'acétate de glatiramère est un produit efficace à cet égard.

Le troisième essai (9003) était un essai multicentrique, multinational, avec surveillance IRM. Au total, 239 patients atteints de SP rémittente (119 traités par l'acétate de glatiramère et 120 par

un placebo) ont été répartis au hasard. Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de l'Essai 01-9001 avec en plus le critère selon lequel les patients devaient présenter au moins une lésion rehaussée par le Gd à l'examen IRM de sélection. Les patients ont été d'abord traités à double insu pendant neuf mois, au cours desquels ils ont subi des examens IRM mensuels. Le paramètre principal de la phase à double insu était le nombre cumulatif total de lésions rehaussées par le Gd en pondération T1 pendant les neuf mois. D'autres paramètres IRM ont été évalués à titre de paramètres secondaires. Le Tableau 6 résume les résultats obtenus pour les paramètres surveillés pendant la phase à double insu de neuf mois pour l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai. Étant donné que le lien entre les résultats IRM et l'état clinique du patient fait l'objet d'une discussion, on ignore la valeur pronostique des résultats statistiquement significatifs suivants.

**Tableau 6 : Étude 9003 : Phase à double insu de neuf mois : paramètres IRM — résultats**

N°	Résultats	Acétate de glatiramère (n = 113)	Placebo (n = 115)	Valeur de p
<b>Paramètre principal</b>				
1.	Médianes du nombre cumulatif de lésions rehaussées par le Gd en T1	12	17	0,0037
<b>Paramètres secondaires</b>				
2.	Médianes du nombre cumulatif de nouvelles lésions rehaussées par le Gd en T1	9	14	0,0347
3.	Médianes du nombre cumulatif de nouvelles lésions en T2	5	8	0,01
4.	Médianes de la variation cumulative par rapport aux valeurs de départ du volume (mL) des lésions rehaussées par le Gd en T1	- 0,309	0	0,0248
5.	Médianes de la variation cumulative par rapport aux valeurs de départ du volume (mL) des lésions en T2	8,852	13,566	0,0229
6.	Médianes de la variation cumulative par rapport aux valeurs de départ du volume (mL) des lésions hypo-intenses en T1	1,642	1,829	0,7311
7.	Proportion de patients exempts de lésion rehaussée par le Gd en T1	46,4 %	32,2 %	0,0653

Le nombre moyen de poussées au cours de cet essai de neuf mois était de 0,50 pour le groupe d'acétate de glatiramère injectable et de 0,77 pour le groupe placebo (p = 0,0077).

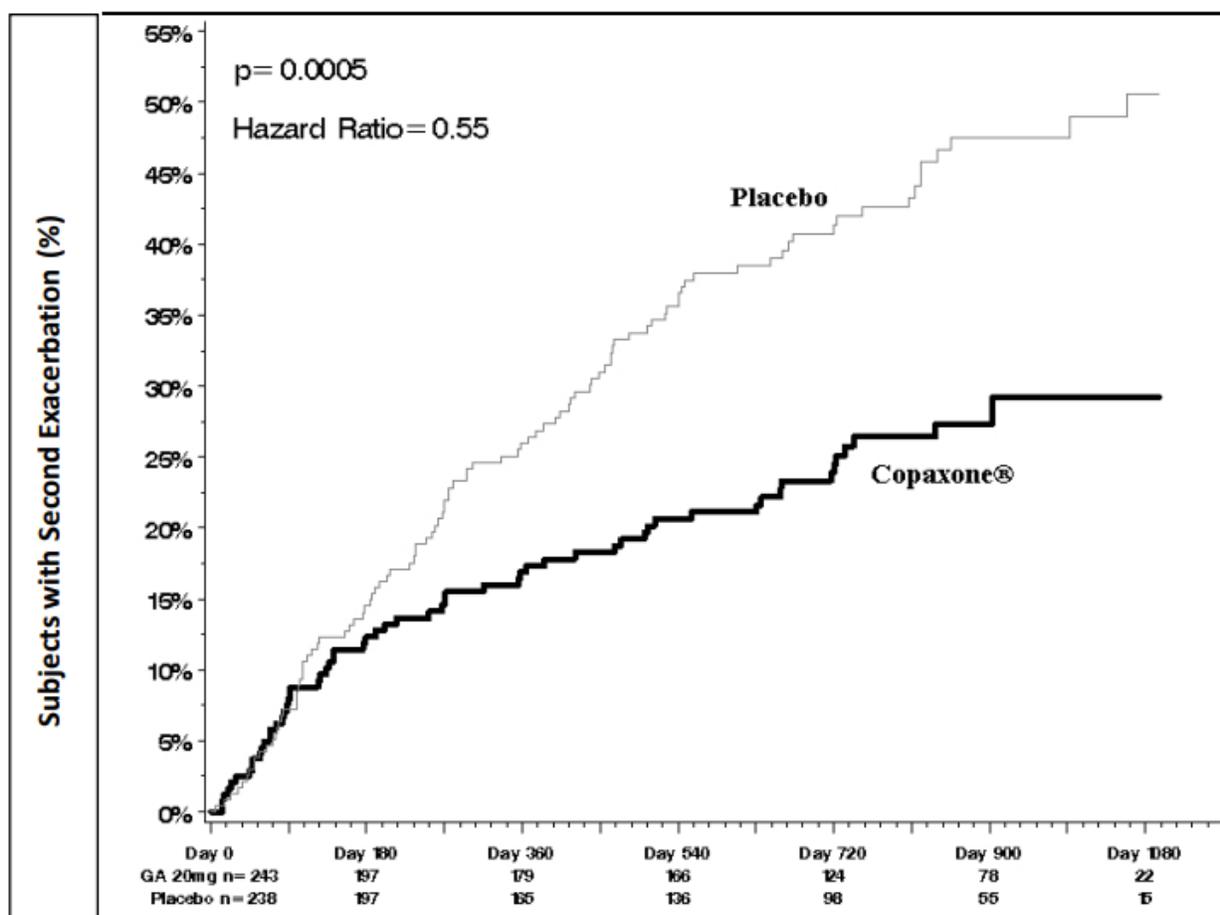
### **Patients atteints de SP rémittente précoce**

Un quatrième essai (GA/9010) comparatif (avec placebo) multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles comprenant 481 patients pendant une période allant jusqu'à trois ans (acétate de glatiramère à 20 mg/jour : n = 243; placebo : n = 238) a été

effectué chez des patients avec une présentation neurologique unifocale unique bien définie et au moins deux lésions cérébrales sur les clichés IRM pondérés en T2 (auparavant appelées « syndrome clinique isolé »). Le paramètre principal de l'étude était le temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée selon les critères de Poser. Les paramètres secondaires étaient des mesures IRM cérébrales, notamment le nombre de nouvelles lésions en T2 et le volume des lésions en T2.

Le temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée a été significativement prolongé dans le groupe acétate de glatiramère, correspondant à une réduction du risque de 45 % (RRI, rapport des risques instantanés [en anglais, Hazard Ratio] = 0,55; IC à 95 % [0,40; 0,77], p = 0,0005) (Figure 1).

**Figure 1 : Essai GA/9010 : Temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée (analyse portant sur l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai)**



L'acétate de glatiramère a prolongé le temps écoulé avant la survenue d'une deuxième poussée de 386 jours (115 %), de 336 jours dans le groupe recevant le placebo à 722 jours dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère (d'après le 25e percentile; méthode d'estimation de Kaplan-Meier).

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

Le bienfait procuré par l'acétate de glatiramère par comparaison au placebo a aussi été démontré par deux paramètres IRM secondaires. Ainsi, le nombre de nouvelles lésions en T2 à la dernière valeur observée était significativement moins élevé ( $p < 0,0001$ ) chez les patients traités par l'acétate de glatiramère, ce qui démontre un effet thérapeutique de 58 % en faveur de l'acétate de glatiramère par rapport au placebo (le nombre moyen de nouvelles lésions en T2 à la dernière valeur observée était de 0,7 pour l'acétate de glatiramère et de 1,8 pour le placebo). En outre, le volume corrigé par rapport à la valeur initiale des lésions en T2 à la dernière valeur observée a montré une réduction significative ( $p = 0,0013$ ) de 13 % en faveur des sujets ayant une deuxième poussée (%) 31 de l'acétate de glatiramère par comparaison au placebo (la variation médiane du volume en T2 de la valeur initiale à la dernière valeur observée était de 0,7 mL pour l'acétate de glatiramère et de 1,3 mL pour le placebo). Toutefois, on ignore les répercussions du traitement précoce par COPAXONE à 20 mg/mL 1 fois par jour sur l'évolution à long terme de la maladie, car l'étude était surtout conçue pour évaluer le temps écoulé avant la survenue de la deuxième poussée.

## 15 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE

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 constaté chez une grande variété d'espèces animales, notamment 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. Il entre de plus en compétition 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 ce qui est de la liaison aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. L'acétate de glatiramère a une grande affinité de liaison envers les molécules du CMH de classe II sur la surface des cellules présentant l'antigène. Les essais *in vitro* ont permis de constater que l'affinité de l'acétate de glatiramère est suffisante 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 démontrée par l'observation que 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.

On a pu constater en laboratoire l'induction des lymphocytes T suppresseurs. 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 constatée dans le cadre de 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, on a observé que l'acétate de glatiramère inhibait la cytotoxicité des lymphocytes T spécifiques à la PBM.

On a tenté de préciser les caractéristiques de la biodisponibilité de l'acétate de glatiramère marqué à l'<sup>125</sup>I et administré par voie sous-cutanée chez l'animal. Des échantillons de sérum ont subi une analyse quantitative par chromatographie liquide à haute performance (HPLC, *High-Performance Liquid Chromatography*) en vue de mesurer 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'<sup>125</sup>I 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'être humain.

Selon d'autres essais *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, on a constaté que l'acétate de glatiramère marqué à l'<sup>125</sup>I était rapidement dégradé au point d'injection. Les essais portant sur des homogénats tissulaires évoquent la possibilité que ce phénomène puisse être également présent chez l'être 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'<sup>125</sup>I doivent être interprétés avec circonspection.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

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

Après administration intraveineuse de 200 mg/kg chez le rat, on a noté des cas graves de morbidité, dont environ 10 % de mortalité. À la dose de 40 mg/kg, aucun décès n'est survenu, et seuls des tremblements transitoires ont été notés chez un seul animal.

### Toxicité à long terme (sous-chronique et chronique)

Des essais sur la reproduction et la toxicité ont été effectués avec l'acétate de glatiramère 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. On a jugé que les quelques décès qui sont survenus (5 rats durant l'essai de 6 mois, 2 rats durant l'essai de 4 semaines, 1 rat durant l'essai de reproduction [segment III] et 1 singe durant l'essai de 1 an) étaient fortuits et non liés au traitement.

Des injections sous-cutanées quotidiennes administrées pendant un certain temps ou une période prolongée 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 sur la longévité chez l'animal et visant à évaluer le potentiel carcinogène du produit), on a noté une légère augmentation de l'incidence de la glomérulonéphrite. Dans ce cas, la dose sans effet nocif observable (NOAEL des Anglo-Saxons) était de 7,5 mg/kg/jour.

À des doses de 30 mg/kg et plus, certains signes ont été constatés tels que légère réduction de la prise de poids et modifications occasionnelles mineures des paramètres biochimiques et

hématologiques. Ces manifestations, qui ont été notées 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 marquant. Chez des singes traités par 30 mg/kg/jour, on a observé certains signes de surstimulation immunitaire tels qu'augmentation du titre des anticorps antinucléaires, augmentation de la fréquence des centres germinatifs de la moelle osseuse et des lésions focales fibrosantes, mineures et chroniques, des artères. Le lien entre ces signes et le traitement est incertain, et la dose sans effet nocif observable (NOAEL) pour ces manifestations a été fixée à 10 mg/kg/jour.

En se fondant sur ces données, on considère que la dose sans effet nocif observable (NOAEL) est de 7,5 mg/kg pour ce qui est des effets généraux de l'acétate de glatiramère au cours d'études sur l'administration prolongée.

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

### **Potentiel carcinogène**

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

Au cours de l'étude sur la carcinogénicité menée pendant deux ans chez la souris, l'administration répétée de doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour n'a mis en évidence aucun signe de carcinogénicité générale. Chez les mâles du groupe forte dose (60 mg/kg/jour), mais pas chez les femelles, on a relevé une augmentation de l'incidence des fibrosarcomes au point d'injection. Ces sarcomes à cellules fusiformes qui prolifèrent rapidement en formant des foyers locaux d'infiltration, mais pas de métastases, ont été associés à une atteinte cutanée déclenchée par des injections répétées d'un irritant sur une surface limitée de la peau.

Dans une étude 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 de l'incidence des phéochromocytomes bénins chez les mâles seulement. Cet effet n'a pas été observé à la dose de 15 mg/kg/jour et était compris dans les valeurs historiques de contrôle du laboratoire d'essai.

### **Potentiel mutagène**

L'acétate de glatiramère a exercé des effets marginaux et inconsistants se traduisant par des aberrations chromosomiques de structure dans des cultures de lymphocytes d'origine humaine. Les aberrations ou anomalies chromosomiques ne se sont pas produites dans les cellules de la moelle osseuse de souris ayant reçu 140 mg/kg du produit, soit environ 60 % de la DL50/kg par voie intra-péritonéale. L'acétate de glatiramère n'a pas entraîné de mutation ponctuelle, avec ou sans activation métabolique, 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, l'acétate de glatiramère, à

des doses allant jusqu'à 36 mg/kg/jour, n'a exercé aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction.

Des essais consacrés aux effets toxiques sur le développement foetal effectués chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à environ 37,5 mg/kg n'ont fait ressortir aucun signe d'altération du développement foetal imputable à l'acétate de glatiramère.

Des essais consacrés aux effets toxiques sur le développement périnatal et post-natal n'ont mis en évidence aucun effet sur le développement ni la performance de reproduction des nouveau-nés de rates ayant reçu des doses d'acétate de glatiramère allant jusqu'à 36 mg/kg jusqu'au sevrage des jeunes animaux.

### **Études sur le potentiel antigénique**

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 celle des IgE.

### **Étude cardiaque**

Au cours d'un essai mené chez le chien, l'administration intraveineuse d'acétate de glatiramère a exercé un effet pharmacologique, c.-à-d. réduction de la tension artérielle, à une dose de 6,0 mg/kg (dix fois la dose thérapeutique chez l'humain sur une base de mg/m<sup>2</sup>), mais pas à une dose deux fois plus faible. Cet effet n'a pas été associé à une baisse du débit coronarien ou à une modification ischémique à l'ECG.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN**

COPAXONE (acétate de glatiramère injectable), 20 mg / mL et 40 mg / mL, Numéro de contrôle de la présentation : 234666, Monographie de produit, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., 4 février 2021.

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

### RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

#### Pr Acétate de glatiramère injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre l'acétate de glatiramère injectable 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 l'acétate de glatiramère injectable.

#### Pour quoi l'acétate de glatiramère injectable est-il utilisé?

L'acétate de glatiramère injectable à **20 mg / mL (1 fois par jour)** est utilisé pour traiter les patients atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente, y compris ceux qui ont subi un épisode de symptômes neurologiques et qui présentent des anomalies à l'imagerie cérébrale susceptibles d'être les premiers signes de sclérose en plaques.

Bien que l'acétate de glatiramère injectable ne soit pas un traitement curatif, les patients traités par ce médicament ont subi moins de poussées.

#### Comment l'acétate de glatiramère injectable 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.

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

#### Quels sont les ingrédients de l'acétate de glatiramère injectable?

Ingrédient médicinal : acétate de glatiramère.

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

#### L'acétate de glatiramère injectable est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution administrée 1 fois par jour dosée à 20 mg / mL dans une seringue préremplie.

#### Ne prenez pas d'acétate de glatiramère injectable 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 de l'acétate de glatiramère injectable, 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 de l'acétate de glatiramère 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.
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.**

#### **Comment prendre l'acétate de glatiramère injectable :**

La **première** fois que vous utiliserez l'acétate de glatiramère injectable, vous :

- recevrez des instructions complètes sur son mode d'emploi;
- devriez être supervisé par un professionnel de la santé.

Chaque seringue préremplie doit :

- être utilisée une seule fois;
- servir uniquement à l'injection sous-cutanée.

#### **Dose habituelle pour adulte :**

- **L'acétate de glatiramère injectable à 20 mg / mL** est administré par injection 1 fois par jour.

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 de l'acétate de glatiramère injectable sans consulter votre médecin.

**L'acétate de glatiramère injectable à 20 mg / mL (1 fois par jour) n'est pas interchangeable avec l'acétate de glatiramère injectable à 40 mg / mL (3 fois par semaine), parce que leur teneur et leur horaire d'administration sont différents.**

## MODE D'EMPLOI

### 1<sup>re</sup> étape : Assemblage du matériel

- Les mains bien propres, rassemblez d'abord le matériel dont vous aurez besoin sur une surface plane et propre dans un endroit bien éclairé :
  - Une seringue préremplie d'acétate de glatiramère injectable (chaque seringue est contenue dans un emballage-coque protecteur; 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, du savon et une serviette propre
  - Un tampon d'ouate sec (non fourni)
- Veillez à ce que la solution soit à la température ambiante. Pour ce faire, laissez l'emballage-coque fermé contenant la seringue reposer à la température ambiante pendant au moins 20 minutes.
- **Ne pas utiliser** si le médicament est congelé. Si l'acétate de glatiramère injectable est congelé ou s'il a déjà été congelé, jetez le produit.
- Il peut y avoir présence de petites bulles d'air dans le liquide; elles ne sont pas nocives et peuvent être injectées.
- **N'essayez PAS** d'expulser les petites bulles d'air de la seringue avant d'injecter le médicament.

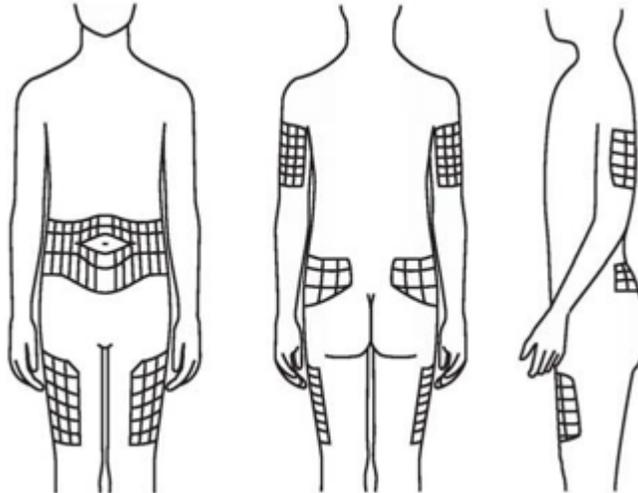
### 2<sup>e</sup> étape : Choix du point d'injection

Vous devriez avoir un calendrier des points d'injection choisis et les noter dans un journal.

- 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
- Si vous prenez de **l'acétate de glatiramère injectable à 20 mg / mL (1 fois par jour)**, 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 :**

<b>Bras</b> Administer l'injection dans la partie supérieure arrière du bras.	<b>Abdomen</b> Administer l'injection en laissant 5 cm (2 po) autour du nombril.
--	---



<b>Fesses</b> Administer l'injection dans le quadrant supérieur externe arrière.	<b>Cuisses</b> Administer l'injection dans la partie frontale et extérieure de la cuisse, 5 cm (2 po) au-dessus du genou et 5 cm (2 po) sous l'aîne.
---	---

• **À noter :**

N'injectez PAS le médicament dans une zone :

- douloureuse
- décolorée
- où vous sentez une bosse
- 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 professionnel de la santé comment vous y prendre pour injecter l'acétate de glatiramère injectable dans ces zones.

**3<sup>e</sup> étape : Injection**

1. **Avant l'injection**, lavez-vous les mains et séchez-les. Évitez par la suite de toucher vos cheveux et votre peau pour aider à prévenir l'infection.
2. Retirez la seringue de l'emballage-coque protecteur en détachant l'étiquette de papier, et

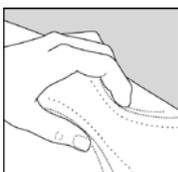
déposez-la sur une surface plane et propre.

3. Nettoyez la surface où vous ferez l'injection avec :

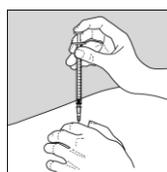
- un nouveau tampon d'alcool et laissez la surface sécher pendant 1 minute pour prévenir toute sensation de brûlure;

ou

- de l'eau et du savon (asséchez avec une serviette propre).
4. De la main avec laquelle vous écrivez, prenez la seringue de la même manière qu'un crayon. Retirez le capuchon de l'aiguille.
5. 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**).
6. Insérez l'aiguille à angle droit (90 °) en appuyant votre poignet contre votre corps. Une fois l'aiguille bien enfoncée, relâchez la peau (**voir la figure 3**).



**Figure 2**



**Figure 3**

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

### **Élimination des 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 professionnel de la santé pour savoir comment mettre au rebut le contenant une fois rempli.

### **Surdose :**

Si vous croyez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris trop d'acétate de glatiramère injectable, 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 :**

**L'acétate de glatiramère injectable à 20 mg / mL (1 fois par jour) :** 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 horaire habituel. NE vous donnez PAS 2 injections dans la même période de 12 heures.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'acétate de glatiramère injectable?**

En prenant de l'acétate de glatiramère injectable, 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.

Les effets secondaires de l'acétate de glatiramère injectable les plus fréquents sont les suivants :

- Réactions cutanées au point d'injection :
  - rougeur
  - douleur
  - inflammation
  - démangeaisons
  - enflure
  - bosses
- Creux permanent sous la peau au point d'injection, provoqué par une destruction du tissu adipeux à cet endroit
- Éruption cutanée
- Urticaire
- Maux de tête
- Sentiment d'inquiétude, de nervosité ou de malaise (anxiété)

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> <b>Réaction suivant l'injection :</b> bouffées congestives, étourdissements, éruption cutanée accompagnée d'une irritation, transpiration abondante, douleur thoracique, constriction au niveau de la poitrine, battements cardiaques irréguliers, anxiété, difficulté à respirer, constriction au niveau de la gorge, urticaire apparaissant immédiatement après l'injection			✓
<b>Hypotension (basse pression) :</b> étourdissements, fatigue, nausées		✓	
<b>Hypertension (haute pression) :</b> maux		✓	

de tête, étourdissements, vision trouble ou essoufflement			
<b>Difficultés respiratoires</b> : essoufflement, difficulté à respirer		✓	
Battements cardiaques trop rapides (palpitations) ou irréguliers (le cœur saute un battement)		✓	
<b>Douleur thoracique</b> : pression ou constriction au niveau de la poitrine		✓	
Douleur au dos, au cou ou aux articulations	✓		
<b>Angioœdème</b> : enflure des bras, des jambes ou de la face	✓		
<b>Dépression</b> : modification du poids, difficulté à dormir et manque d'intérêt pour les activités habituelles	✓		
Changements de votre vision	✓		
<b>RARE</b> <b>Réactions allergiques graves</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure de la face, des lèvres et de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>TRÈS RARE</b> Lésions hépatiques : Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, 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.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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 °C à 8 °C). NE PAS CONGELER.
- L'acétate de glatiramère injectable peut être laissé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant un mois s'il n'est pas possible de le conserver au réfrigérateur. Ne conservez pas l'acétate de glatiramère injectable à la température ambiante pendant plus d'un mois.
- Ce médicament est sensible à la lumière. Vous devez donc le protéger de la lumière.

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

**Pour en savoir davantage au sujet de l'acétate de glatiramère injectable :**

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). On peut aussi se le procurer en téléphonant au 1-844-596-9526

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC

Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de révision : le 12 septembre 2023



Mylan Pharmaceuticals ULC

Etobicoke, ON M8Z 2S6

1-844-596-9526

[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)