

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PLEGRIDY<sup>MC</sup>**

peg-interféron bêta-1a

Liquide injectable

Immunomodulateur

Biogen Canada Inc.

3330, Bloor Street West, West Tower, Suite 1200

Toronto, Ontario, M8X 2X2

Date d'approbation initiale :  
2015-08-10

Date de révision :  
2024-04-01

Numéro de contrôle de la présentation : 271667

© Biogen 2015. Tous droits réservés.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7.1.1 Femmes enceintes

2020-05

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<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 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	21

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>21</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament .....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action .....	21
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	26
14.2	Résultats de l'étude .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>30</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>31</b>

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

### 1 INDICATIONS

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) est indiqué pour :

- le traitement d'une sclérose en plaques (SEP) rémittente ou cyclique chez les adultes
  - afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et
  - de ralentir la progression de l'incapacité.

L'innocuité et l'efficacité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une sclérose en plaques progressive d'emblée ou d'une sclérose en plaques secondaire progressive.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées à fond chez les patients de plus de 65 ans en raison de leur nombre limité dans les essais cliniques. Consulter la rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) est contre-indiqué :

- chez les personnes qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou au peg-interféron;
- chez les personnes qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à toute autre composante de la préparation ou du contenant;
- chez les patients présentant une dépression grave et/ou des idées suicidaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

*Pour la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).*

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Le médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin et suivant ses conseils.
- L'auto-injection est réservée aux patients :
  - pour qui le médecin a jugé cette méthode opportune
  - et ils doivent faire l'objet d'un suivi médical
  - après qu'une formation adéquate sur la technique d'injection par voie sous-cutanée (SC) avec la seringue préremplie ou l'auto-injecteur de PLEGRIDY<sup>MC</sup> a été donnée.

- Il faut changer de point d'injection d'une fois à l'autre. Les zones habituellement choisies pour les injections sous-cutanées sont la cuisse, l'abdomen et le haut du bras. Éviter d'injecter où la peau est douloureuse, rouge, infectée ou autrement endommagée.
- Avant d'instaurer chez un patient un traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> en auto-injecteur ou en seringue préremplie, il faut prendre connaissance des contre-indications.
- Il faut lire attentivement la section 7 *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et prévoir la surveillance appropriée des patients présentant une dépression, une atteinte hépatique, des antécédents de crises convulsives, une cardiopathie, un trouble thyroïdien ou une myélosuppression, ainsi que des patientes en âge de procréer.
- Il faut mettre les patients au courant des effets secondaires du traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> en auto-injecteur ou en seringue préremplie et leur enseigner la technique aseptique pour l'utilisation de l'auto-injecteur ou de la seringue préremplie de PLEGRIDY<sup>MC</sup>. On doit passer en revue soigneusement avec tous les patients la Partie III de la monographie (*Renseignements sur le médicament pour le patient*), leur apprendre l'autoadministration des soins et leur conseiller de continuer à consulter la Partie III pendant le traitement par PLEGRIDY<sup>TM</sup> en auto-injecteur ou en seringue préremplie.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) s'administre par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie ou d'un auto-injecteur prérempli, à usage unique.

La posologie recommandée pour PLEGRIDY<sup>MC</sup> est l'injection de 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

##### Instauration du traitement

Il est généralement recommandé aux patients d'instaurer le traitement graduellement, en prenant une 1<sup>re</sup> dose de 63 microgrammes (jour 0), en portant cette dose à 94 microgrammes pour la 2<sup>e</sup> injection (jour 14), puis en prenant la pleine dose de 125 microgrammes lors de la 3<sup>e</sup> injection (jour 28) et toutes les 2 semaines par la suite ([Tableau 1](#)).

**Tableau 1 – Schéma d'adaptation posologique en début de traitement**

Dose	Quand?*	Quantité de microgrammes	Couleur de l'auto-injecteur / de l'étiquette de la seringue
1 <sup>re</sup> dose	Jour 0	63	orange
2 <sup>e</sup> dose	Jour 14	94	bleu
3 <sup>e</sup> dose	Jour 28	125 (pleine dose)	gris

\* Tous les 14 jours (toutes les 2 semaines)

La trousse de départ contient ce qu'il faut pour administrer les 2 premières doses, soit un auto-injecteur orange ou une seringue à étiquette orange renfermant 63 microgrammes pour la 1<sup>re</sup> dose et un auto-injecteur bleu ou une seringue à étiquette bleue renfermant 94 microgrammes pour la 2<sup>e</sup> dose, qui s'administre 14 jours après la première. Au jour 28, et toutes les 2 semaines par la suite, les patients doivent utiliser le nécessaire d'administration renfermant la pleine dose de 125 microgrammes dans un auto-injecteur gris ou une seringue à étiquette grise.

##### Enfants

Aucune indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est autorisée par Santé Canada.

#### Insuffisance rénale

D'après les données d'études menées chez des sujets présentant une atteinte rénale légère, modérée ou grave ou une insuffisance rénale terminale, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte rénale.

#### **4.4 Administration**

- Il est recommandé qu'un professionnel de la santé enseigne au patient la technique appropriée à utiliser pour l'administration sous-cutanée des injections avec la seringue ou l'auto-injecteur préremplis. Il faut conseiller au patient de changer de point d'injection d'une fois à l'autre. Les zones habituellement choisies pour les injections sous-cutanées sont la cuisse, l'abdomen et le bras.
- Les seringues et auto-injecteurs préremplis de PLEGRIDY<sup>MC</sup> se présentent avec l'aiguille déjà en place. Ces dispositifs s'emploient une fois seulement et doivent être mis au rebut après usage. L'augmentation progressive de la dose en début de traitement peut aider à limiter les symptômes pseudogrippaux qui surviennent parfois lors de l'instauration d'un traitement par interféron. L'utilisation prophylactique et concomitante d'analgésiques et/ou d'antipyrétiques permettrait de prévenir ou d'atténuer les symptômes pseudogrippaux parfois associés à la prise d'interférons.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose de PLEGRIDY<sup>MC</sup> est oubliée, il faut l'administrer le plus tôt possible :

- Si le patient se rend compte de l'oubli 7 jours ou plus avant le moment prévu pour la prochaine dose, il doit s'administrer la dose omise immédiatement. Le traitement peut alors se poursuivre en prenant la prochaine dose au moment prévu.
- S'il reste moins de 7 jours avant la prochaine dose prévue quand le patient se rend compte de l'oubli, il doit commencer un nouvel horaire d'injections toutes les 2 semaines à partir du moment où il s'administre la dose oubliée.

Le patient doit éviter de s'administrer deux doses de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à moins de 7 jours d'intervalle.

### **5 SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Advenant une surdose, il faut instaurer un traitement de soutien approprié.

En cas de surdose de PLEGRIDY<sup>MC</sup>, on doit conseiller au patient d'obtenir des soins médicaux.

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

### **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) est offert selon les présentations ci-dessous.

#### **Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Liquide stérile clair en seringue préremplie pour injection sous-cutanée, à 63 µg, 94 µg ou 125 µg par 1 mL	Acétate de sodium trihydraté USP, Ph.Eur.; acide acétique glacial USP, Ph.Eur.; chlorhydrate de L-arginine USP, Ph.Eur.; eau pour préparations injectables USP, Ph.Eur.; polysorbate 20 USP, Ph.Eur.
Sous-cutanée	Liquide stérile clair en auto-injecteur prérempli pour injection sous-cutanée, à 63 µg, 94 µg ou 125 µg par 0,5 mL	Acétate de sodium trihydraté USP, Ph.Eur.; acide acétique glacial USP, Ph.Eur.; chlorhydrate de L-arginine USP, Ph.Eur.; polysorbate 20 USP, Ph.Eur. dans de l'eau pour préparations injectables USP, Ph.Eur.

## Emballage et format des emballages

### Seringue préremplie

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) est offert sous forme de liquide stérile limpide pour injection sous-cutanée. Chaque unité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> se présente dans une seringue de 1 mL en verre de type I munie d'un bouchon en bromobutyl sans latex et d'un couvre-aiguille rigide en thermoplastique et polypropylène. La seringue est dotée d'une aiguille fixe de calibre 29 et mesurant 0,5 pouce. Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de PLEGRIDY<sup>MC</sup> en solution et renferme 63 microgrammes, 94 microgrammes ou 125 microgrammes de peg-interféron bêta-1a.

### Auto-injecteur prérempli

Chaque auto-injecteur prérempli contient 0,5 mL de PLEGRIDY<sup>MC</sup> en solution et renferme 63 microgrammes, 94 microgrammes ou 125 microgrammes de peg-interféron bêta-1a. Ce dispositif d'injection jetable s'emploie une fois seulement et l'aiguille y est intégrée.

## Description

La portion interféron bêta-1a de PLEGRIDY<sup>MC</sup> est une glycoprotéine fabriquée avec des cellules provenant des ovaires de hamster chinois à l'intérieur desquelles le gène de l'interféron bêta humain a été introduit. La séquence d'acides aminés de l'interféron bêta-1a recombinant ainsi obtenu est identique à celle de l'interféron bêta humain naturel. Le poids moléculaire de PLEGRIDY<sup>MC</sup> est d'environ 44 000 daltons, ce qui concorde avec la masse de la protéine (environ 20 000 Da), de la partie glucidique (environ 2500 Da) et du groupe poly(éthylène glycol) attaché. Toutefois, en raison de la nature étendue et flexible de la chaîne poly(éthylène glycol) attachée, la masse apparente de PLEGRIDY<sup>MC</sup> en solution est supérieure à 300 000 Da. Il a été démontré que la masse apparente 10 fois plus élevée de PLEGRIDY<sup>MC</sup> par rapport à celle de l'interféron bêta-1a non péglé contribue à la clairance moindre du produit *in vivo*.

PLEGRIDY<sup>MC</sup> dosé à 125 microgrammes renferme 125 microgrammes d'interféron bêta-1a plus 125 microgrammes de poly(éthylène glycol). Selon la norme internationale de l'Organisation mondiale de la

Santé (OMS) en matière d'interféron bêta, PLEGRIDY<sup>MC</sup> possède une activité spécifique équivalant à environ 100 millions d'unités internationales (UI) d'activité antivirale par mg de protéine, telle que déterminée à l'aide d'un dosage *in vitro* évaluant l'effet cytopathologique. Il en découle que 125 µg de PLEGRIDY<sup>MC</sup> équivalent à environ 12 millions d'UI d'activité antivirale.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin. La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

On doit transmettre l'information suivante aux patients :

- Effets indésirables les plus fréquents de l'administration d'un interféron bêta, y compris symptômes du syndrome pseudogrippal (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces symptômes sont généralement plus marqués en début de traitement, mais leur fréquence et leur intensité diminuent au fil du traitement. L'augmentation graduelle de la dose lors de l'instauration du traitement peut aider à atténuer les symptômes pseudogrippaux qui surviennent parfois lors de l'instauration d'un traitement par interféron. L'utilisation concomitante d'analgésiques ou d'antipyrétiques pourrait également aider à limiter les symptômes pseudogrippaux.
- Signaler immédiatement tout symptôme de dépression ou toute idéation suicidaire.
- Il y a risque de diminution de la numération globulaire, notamment des leucocytes et des plaquettes, et nécessité d'épreuves de laboratoire périodiques. Les patients doivent signaler sans délai tout symptôme clinique associé à un nombre anormal de globules sanguins, après quoi l'on procédera aux épreuves de laboratoire conformément aux normes médicales actuelles. Chez les patients montrant des signes de myélosuppression, la surveillance de l'hémogramme, de la formule leucocytaire et de la numération plaquettaire peut devoir être plus intensive.
- Il pourrait y avoir risque d'atteinte hépatique pendant un traitement par interféron bêta et nécessité d'épreuves de laboratoire fréquentes. Les patients doivent être informés des symptômes évoquant un trouble hépatique, comme une diminution de l'appétit accompagnée de nausées et de vomissements et un ictère, et de la nécessité de communiquer immédiatement avec leur médecin si ces symptômes surviennent.
- On doit prévenir les patients de signaler tout symptôme thyroïdien (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie). L'exploration de la fonction thyroïdienne doit être réalisée conformément aux normes médicales actuelles.
- Les femmes doivent être informées du risque d'avortement associé au traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> et de la nécessité d'avoir recours à une méthode contraceptive adéquate. Si la patiente prévoit tenter de concevoir un enfant, il faut lui conseiller d'aborder auprès de son médecin les risques et avantages possibles de la poursuite du traitement. On ignore si les interférons ont un effet sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
- Lorsqu'un médecin établit que PLEGRIDY<sup>MC</sup> en seringue préremplie ou en auto-injecteur prérempli peut être employé ailleurs qu'en sa présence, les personnes qui seront chargées d'administrer PLEGRIDY<sup>MC</sup> en seringue préremplie ou en auto-injecteur prérempli doivent recevoir des instructions précises sur l'injection du produit, en plus de revoir les principes de la technique d'injection (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)). S'il est



prévu que le patient s'auto-administrera le produit, on doit évaluer sa capacité physique de s'auto-injecter le produit par voie sous-cutanée. Si les injections se font à domicile, la première doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent. On doit aviser le patient de l'importance d'une rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de réaction au point d'injection. Le patient doit utiliser un contenant à l'épreuve des perforations pour y jeter les aiguilles, les seringues et les auto-injecteurs. Le patient doit être renseigné sur la mise au rebut appropriée des aiguilles, des seringues et des auto-injecteurs et savoir qu'il ne doit pas les réutiliser.

- Microangiopathie thrombotique (MAT) : Des cas de microangiopathie thrombotique sous forme de purpura thrombotique thrombopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients utilisant des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été signalés à divers moments au cours du traitement et pourraient survenir plusieurs semaines et même plusieurs années après l'instauration du traitement par l'interféron bêta. Les premiers signes cliniques comprennent une thrombopénie, l'apparition d'une hypertension artérielle, une fièvre, des symptômes relevant du système nerveux central (tels que la confusion et la parésie) et une altération de la fonction rénale. Si des signes cliniques d'une MAT apparaissent, il est recommandé de faire vérifier la fonction rénale, ainsi que la numération plaquettaire, les taux sériques de lactate-déshydrogénase (LDH) et la présence de schizocytes (fragmentation des érythrocytes) dans un frottis sanguin présentant une réaction négative au test à l'antiglobuline. Il faut traiter sans tarder tout cas de PTT ou de SHU et il est recommandé de cesser le traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> immédiatement.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Aucune donnée n'est disponible concernant la cancérogénicité de l'interféron bêta-1a chez des animaux ou chez les humains.

Lorsque le test bactérien Ames et des épreuves cytogénétiques *in vitro* ont été réalisés sur des lymphocytes humains en présence ou non d'activation métabolique, l'interféron bêta-1a ne s'est pas révélé mutagène.

### **Cardiovasculaire**

Une aggravation de la cardiopathie a été signalée chez des patients recevant un interféron bêta. On doit surveiller les patients présentant une cardiopathie importante au départ, notamment l'insuffisance cardiaque globale (ICG), la coronaropathie ou l'arythmie, afin de s'assurer que leur état cardiaque ne s'aggrave pas, particulièrement au début du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a été réalisée.

### **Endocrinien/métabolisme**

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypercholestérolémie, carence en vitamine B<sub>12</sub>, carence en vitamine D, hypernatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, malnutrition

## Hématologique

### Diminution de la numération globulaire dans le sang périphérique :

On a signalé une diminution de la numération globulaire dans le sang périphérique, toutes lignées cellulaires confondues, y compris de rares cas de pancytopenie et des cas de thrombocytopénie marquée, chez des patients recevant un interféron bêta. Des cytopénies, notamment de rares cas de neutropénie et de thrombocytopénie marquées, ont été observées chez des patients traités avec PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme d'une baisse de la numération globulaire dans le sang périphérique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas d'atteinte hépatique grave, notamment une élévation des taux sériques des transaminases hépatiques, une hépatite et une hépatite auto-immune, ainsi que de rares cas d'insuffisance hépatique grave, ont été signalés lors de l'utilisation d'un interféron bêta. Une élévation des enzymes hépatiques, une hépatite non infectieuse et une atteinte hépatique ont été observées lors de l'utilisation de PLEGRIDY<sup>TM</sup>. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'atteinte hépatique chez les patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut cesser le traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> advenant un ictère ou d'autres symptômes cliniques d'une dysfonction hépatique.

Patients présentant une insuffisance hépatique : L'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> en présence d'une grave atteinte hépatique commande la prudence et il faut envisager une étroite surveillance, le cas échéant. On doit surveiller l'apparition de signes d'atteinte hépatique et faire preuve de prudence lorsque des interférons sont administrés en association avec d'autres médicaments comportant un risque d'atteinte hépatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [Pharmacocinétique](#)).

## Immunitaire

La formation d'anticorps est possible chez les patients recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup>. D'après les données obtenues auprès de patients ayant suivi un traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> d'une durée maximale de deux ans, moins de 1 % (5/715) ont présenté de façon persistante des anticorps neutralisants contre la portion interféron bêta-1a du peg-interféron bêta-1a. Les anticorps neutralisants ont la capacité de réduire l'efficacité clinique du produit. La proportion de patients ayant présenté des anticorps persistants contre la partie PEG du peg-interféron bêta-1a a été de 3 % (18/681).

## Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection, y compris une nécrose locale, ont été signalées lors de l'administration sous-cutanée d'un interféron bêta. Un seul patient ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> dans le cadre des essais cliniques a présenté une nécrose au point d'injection. L'ampleur de la nécrose survenant à un endroit particulier déterminera s'il y a lieu de cesser le traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Surveillance et tests de laboratoire

L'utilisation des interférons est associée à des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. On recommande d'effectuer un hémogramme, une formule leucocytaire, une numération plaquettaire et une évaluation de la chimie sanguine, ainsi que des épreuves de fonction hépatique, pendant le traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Chez les patients présentant une myélosuppression, une surveillance plus intensive de l'hémogramme, de la formule leucocytaire et de la numération plaquettaire pourrait

s'imposer.

## Neurologique

### Crises convulsives :

L'utilisation de l'interféron bêta a été associée à des crises convulsives. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre PLEGRIDY<sup>MC</sup> à des patients présentant un trouble convulsif préexistant (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Psychiatrique

**Dépression et suicide :** On a signalé une fréquence accrue de cas de dépression et d'idéation suicidaire chez les patients recevant un interféron bêta. Advenant la survenue d'une dépression ou d'autres symptômes psychiatriques marqués, il faut envisager de mettre fin au traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Sensibilité/résistance

### Réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques

Les graves réactions d'hypersensibilité, notamment sous forme d'anaphylaxie, représentent l'une des rares complications d'un traitement avec un interféron bêta, y compris PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Le cas échéant, il faut cesser l'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Il faut conseiller aux patients de cesser le traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> et d'obtenir des soins médicaux immédiatement s'ils présentent des signes et des symptômes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité intense. La reprise du traitement est déconseillée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative rigoureuse n'a évalué le traitement par le peg-interféron bêta-1a chez la femme enceinte. Il faut éviter d'administrer PLEGRIDY<sup>MC</sup> en présence d'une grossesse confirmée, à moins que le traitement soit clairement nécessaire.

Lors d'une étude européenne fondée sur un registre, les chercheurs ont recueilli les données concernant 948 grossesses prospectives chez des femmes dont la sclérose en plaques avait été traitée avec l'un des cinq médicaments à base d'interféron bêta répertoriés. Ce registre comptait un nombre peu élevé de patientes (n = 51) ayant été exposées à PLEGRIDY<sup>MC</sup>, le seul interféron bêta pégylé. La fréquence cumulative des cas d'issue défavorable de la grossesse concordait avec les taux de référence publiés dans la littérature médicale. On ignore si le profil d'innocuité de l'interféron bêta pégylé en cas de grossesse diffère de celui des présentations non pégylées.

D'après les données d'une étude rétrospective fondée sur des registres établis en Suède et en Finlande, l'exposition à des médicaments de la classe des interférons bêta au début de la grossesse n'a pas augmenté le risque d'anomalies congénitales majeures.

On ne connaît pas la durée précise de l'exposition pendant le premier trimestre chez les femmes incluses dans les études décrites ci-dessus, puisque lors de la collecte des données, l'utilisation de

l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse. Le traitement a donc été interrompu dès la détection ou confirmation d'une grossesse. Le nombre de cas d'exposition pendant les deuxième et troisième trimestres étant trop limité, il est impossible de déterminer si cette exposition a un effet sur la santé de la mère ou du fœtus.

PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'a pas fait l'objet de tests chez des animaux gravides permettant d'en vérifier la toxicité pour le développement; on ne sait pas si PLEGRIDY<sup>MC</sup> est tératogénique. L'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à des macaques rhésus femelles adultes a donné lieu à des irrégularités menstruelles accompagnées d'une diminution des taux sériques de progestérone et de 17- $\beta$ -estradiol. Ces effets concordent avec les effets abortifs des interférons bêta de type I non pégylés.

Les données disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'évaluer le risque d'avortement spontané chez les femmes enceintes exposées au peg-interféron bêta.

### **7.1.2 Allaitement**

Aucune étude n'a été effectuée concernant l'emploi de PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant l'allaitement. La littérature médicale actuelle renferme peu d'information sur le passage de l'interféron bêta-1a/ peginterféron bêta-1a dans le lait maternel humain mais, d'après ces données limitées, la quantité d'interféron bêta-1a excrétée dans le lait maternel humain serait faible. On ne peut exclure la possibilité d'un risque pour le nourrisson.

Il faudra peser les avantages et les risques possibles de l'allaitement contre la nécessité médicale du traitement de la patiente avec l'interféron bêta-1a.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (moins de 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; 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) :** L'étude clinique 105MS301 comptait six (< 1 %) patients âgés de 60 à 65 ans au départ; aucun des sujets de l'étude n'avait plus de 65 ans au départ.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables le plus souvent associés à l'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ont été l'érythème au point d'injection, le syndrome grippal, la fièvre, les céphalées, la myalgie, les frissons, la douleur au point d'injection, l'asthénie, le prurit au point d'injection et l'arthralgie. Une exacerbation de la sclérose en plaques a été l'effet indésirable grave le plus fréquent (incidence de 7 % avec PLEGRIDY<sup>MC</sup> toutes les 2 semaines par rapport à 11 % avec le placebo). Chez les patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, le syndrome grippal (incidence < 1 %) a été l'effet indésirable le plus souvent signalé comme motif de l'arrêt du traitement.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil d'innocuité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) est fondé sur l'évaluation des données issues d'une étude clinique pivot de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles (étude 105MS301). Cette étude comportait une période de traitement d'un an contrôlée par placebo, suivie d'une seconde année de traitement pendant laquelle la totalité des patients a reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup>. La première année de l'étude a permis de comparer les résultats obtenus dans un groupe sous placebo à ceux obtenus chez les sujets recevant une dose de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à 125 microgrammes par voie sous-cutanée à l'une des deux fréquences à l'étude, soit toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines. La deuxième année de l'étude servait à comparer les résultats obtenus dans le groupe recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> à 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines aux résultats obtenus dans le groupe recevant cette dose du produit toutes les 4 semaines.

Le tableau 3 résume les effets indésirables signalés chez 512 patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> à 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines et chez 500 patients ayant reçu le placebo pendant une période maximale d'un an.

Pendant la première année de l'étude 105MS301 de deux ans, cette phase initiale étant contrôlée par placebo, 512 patients ont reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines alors que 500 patients l'ont reçu toutes les 4 semaines. Au cours de la deuxième année de l'étude 105MS301, les 500 patients qui avaient reçu le placebo pendant la première année ont été randomisés à nouveau pour recevoir PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes soit toutes les 2 semaines soit toutes les 4 semaines; les patients qui avaient reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> toutes les 2 ou 4 semaines pendant la première année ont poursuivi ce même traitement pendant la deuxième année de l'étude. Les patients admis à l'étude de prolongation 105MS302 ont continué à recevoir le traitement qu'ils recevaient pendant la deuxième année de l'étude 105MS301 (PLEGRIDY<sup>MC</sup> toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines). Aux fins d'une analyse intégrant les données provisoires de l'étude 105MS301 et de l'étude de prolongation (105MS302), 1468 patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente ou cyclique ont reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant une période maximale de 278 semaines (65 mois), ce qui correspond à une exposition globale de 4217 années-personnes. Au total, 1285 patients ont reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant au moins un an, 1124 patients l'ont reçu pendant au moins deux ans, 947 patients ont suivi le traitement pendant au moins trois ans, puis 658 patients ont reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant au moins quatre ans. L'exposition moyenne au traitement pendant l'étude de prolongation a été de 106 semaines, l'exposition minimale et maximale étant de 2 semaines et de 182 semaines, respectivement. L'expérience des sujets au cours de la deuxième année de l'étude 105MS301 et au cours de l'étude de prolongation 105MS302 concordait avec les observations de la période initiale d'un an contrôlée par placebo de l'étude 105MS301.

Les effets indésirables sont énumérés en fonction des termes privilégiés du MedDRA dans la classification MedDRA (version 15.0) par discipline médicale (SOC, *System Organ Class*).

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés avec le traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> à 125 microgrammes par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à une incidence dépassant d’au moins 1 % celle observée avec le placebo**

	Placebo n = 500 (%)	PLEGRIDY <sup>MC</sup> n = 512 (%)	Fréquence de l’EI avec PLEGRIDY <sup>MC</sup> *	
			Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 - < 1/10)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	27 (5 %)	29 (6 %)		Fréquent
Infection urinaire	21 (4 %)	28 (5 %)		Fréquent
Herpès labial	7 (1 %)	12 (2 %)		Fréquent
Cystite	2 (< 1 %)	9 (2 %)		Fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>				
Insomnie	19 (4 %)	28 (5 %)		Fréquent
Anxiété	12 (2 %)	13 (3 %)		Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées	165 (33 %)	244 (44 %)	Très fréquent	
Étourdissements	31 (6 %)	35 (7 %)		Fréquent
Somnolence	5 (1 %)	10 (2 %)		Fréquent
Trouble de l’équilibre	7 (1 %)	9 (2 %)		Fréquent
Tremblements	6 (1 %)	9 (2 %)		Fréquent
Dysgueusie	0	6 (1 %)		Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausées	31 (6 %)	44 (9 %)		Fréquent
Vomissements	11 (2 %)	26 (5 %)		Fréquent
Douleur abdominale	10 (2 %)	16 (3 %)		Fréquent
Odontalgie	11 (2 %)	16 (3 %)		Fréquent
<b>Affections oculaires</b>				
Déficiences visuelle	5 (1 %)	9 (2 %)		Fréquent
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypertension	10 (2 %)	14 (3 %)		Fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Douleur oropharyngée	31 (6 %)	34 (7 %)		Fréquent

	Placebo n = 500 (%)	PLEGRIDY <sup>MC</sup> n = 512 (%)	Fréquence de l'EI avec PLEGRIDY <sup>MC</sup> *	
			Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 - < 1/10)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Myalgie	30 (6 %)	97 (19 %)	Très fréquent	
Dorsalgie	57 (11 %)	61 (12 %)	Très fréquent	
Arthralgie	35 (7 %)	57 (11 %)	Très fréquent	
Rigidité ou crispation	9 (2 %)	15 (3 %)		Fréquent
Ostéalgie	1 (< 1 %)	11 (2 %)		Fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Érythème au point d'injection	33 (7 %)	315 (62 %)	Très fréquent	
Syndrome grippal	63 (13 %)	239 (47 %)	Très fréquent	
Fièvre	76 (15 %)	228 (45 %)	Très fréquent	
Frissons	23 (5 %)	88 (17 %)	Très fréquent	
Douleur au point d'injection	15 (3 %)	77 (15 %)	Très fréquent	
Asthénie	38 (8 %)	68 (13 %)	Très fréquent	
Prurit au point d'injection	6 (1 %)	68 (13 %)	Très fréquent	
Hyperthermie	6 (1 %)	21 (4 %)		Fréquent
Douleur	16 (3 %)	25 (5 %)		Fréquent
Œdème au point d'injection	0	15 (3 %)		Fréquent
Chaleur au point d'injection	0	16 (3 %)		Fréquent
Hématome au point d'injection	7 (1 %)	15 (3 %)		Fréquent
Sensation de froid	2 (< 1 %)	9 (2 %)		Fréquent
Enflure au point d'injection	1 (< 1 %)	9 (2 %)		Fréquent
Inflammation au point d'injection	0	7 (1 %)		Fréquent
Éruption au point d'injection	0	8 (2 %)		Fréquent
Réaction au point d'injection	0	6 (1 %)		Fréquent

	Placebo n = 500 (%)	PLEGRIDY <sup>MC</sup> n = 512 (%)	Fréquence de l'EI avec PLEGRIDY <sup>MC</sup> *	
			Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 - < 1/10)
<b>Investigations</b>				
Hausse de la température corporelle	14 (3 %)	31 (6 %)		Fréquent
Hausse des taux d'alanine aminotransférase	13 (3 %)	29 (6 %)		Fréquent
Hausse des taux d'aspartate aminotransférase	8 (2 %)	18 (4 %)		Fréquent
Hausse des taux de gamma-glutamyltransférase	7 (1 %)	15 (3 %)		Fréquent
Hausse de la glycémie	4 (< 4%)	10 (2 %)		Fréquent
Baisse des taux d'hémoglobine	3 (< 1%)	10 (2 %)		Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Prurit	6 (1 %)	19 (4 %)		Fréquent
Alopécie	6 (1 %)	8 (2 %)		Fréquent
Érythème	1 (< 1 %)	8 (2 %)		Fréquent

\* La fréquence des effets indésirables (EI) est basée sur l'échelle suivante : Très fréquent (≥ 1/10); Fréquent (≥ 1/100 - < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1000 - < 1/100); Rare (≥ 1/10 000 - < 1/1000); Très rare (< 1/10 000)

### Symptômes pseudogrippaux

Un syndrome grippal s'est présenté chez 47 % des patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines et chez 13 % des patients recevant le placebo. L'incidence de symptômes pseudogrippaux (tels que malaises pseudogrippaux, frissons, hyperpyrexie, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur, fièvre) a été la plus élevée au début du traitement et a généralement diminué au cours des six premiers mois.

Parmi les patients ayant signalé des symptômes pseudogrippaux, 90 % en ont qualifié l'intensité de légère ou modérée. Aucun n'a été considéré grave. Moins de 1 % des patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant la phase contrôlée par placebo de l'étude 105MS301 ont cessé le traitement en raison des symptômes pseudogrippaux.

### Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection (érythème, douleur, prurit ou œdème au point d'injection, par exemple) ont été signalées par 66 % des patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines, comparativement à 11 % des sujets sous placebo. L'érythème a été la réaction au point d'injection signalée le plus souvent. Parmi les patients ayant présenté des réactions au point d'injection, 95 % en ont qualifié l'intensité de légère ou modérée. Des 1468 patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> lors des études cliniques, un seul a présenté une nécrose au point d'injection, qui s'est résolue sous l'effet d'un traitement standard.



### Anomalies dans les taux des transaminases hépatiques

L'incidence d'élévations des transaminases hépatiques était plus marquée chez les patients recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> que chez ceux sous placebo. Dans la majorité des cas, la hausse des taux des enzymes n'atteignait pas 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des hausses de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase (> 5 fois la LSN) ont été signalées chez 1 % et moins de 1 % des patients sous placebo respectivement et chez 2 % et moins de 1 % des patients sous PLEGRIDY<sup>MC</sup> respectivement. Chez deux patients dont les résultats des épreuves hépatiques avaient présenté des anomalies avant l'instauration du traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> dans le cadre de l'étude clinique, on a observé une hausse des taux sériques de transaminases hépatiques jointe à une élévation de la bilirubine. Dans ces deux cas, les taux se sont normalisés après l'arrêt du traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup>.

### Troubles hématologiques

Une diminution < 3,0 x 10<sup>9</sup>/L de la numération leucocytaire a été observée chez 7 % des patients recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> et chez 1 % des patients sous placebo. La leucocytémie moyenne est demeurée dans les limites de la normale chez les patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Les baisses de la numération leucocytaire n'ont pas été associées à un risque accru d'infections ou d'infections graves. L'incidence d'une diminution possiblement significative sur le plan clinique de la numération lymphocytaire (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) [< 1 %], du nombre de neutrophiles (≤ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L) [< 1 %] et de la numération plaquettaire (≤ 100 x 10<sup>9</sup>/L) [≤ 1 %] était semblable dans les groupes sous PLEGRIDY<sup>MC</sup> et dans le groupe sous placebo. Parmi les patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup>, deux cas graves ont été signalés : un patient (< 1 %) a présenté une thrombocytopénie marquée (numération plaquettaire < 10 x 10<sup>9</sup>/L), un second patient (< 1 %) a présenté une neutropénie marquée (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L). Les numérations se sont normalisées chez les deux patients après l'arrêt du traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup>. La numération érythrocytaire chez les patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup> ne différait pas significativement de celle observée chez les patients sous placebo.

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 16 % des patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines et chez 14 % des patients sous placebo. Parmi les patients traités par PLEGRIDY<sup>MC</sup>, moins de 1 % ont présenté une grave réaction d'hypersensibilité (urticaire ou œdème de Quincke, par exemple), qui s'est résolue rapidement après l'administration d'anti-histaminiques et/ou de corticostéroïdes.

### Dépression et idéation suicidaire

L'incidence globale d'effets indésirables liés à une dépression et à l'idéation suicidaire a été de 8 % chez les sujets recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines ainsi que chez les sujets sous placebo. L'incidence d'épisodes graves de dépression ou d'idéation suicidaire était peu élevée (< 1 %) chez les sujets recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines et ressemblait à celle relevée chez les sujets sous placebo.

### Crises convulsives

L'incidence de crises convulsives était faible chez les patients sous PLEGRIDY<sup>MC</sup> (à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines) et ressemblait à celle observée dans le groupe placebo (< 1 % dans chaque groupe).

### Troubles cardiovasculaires

L'incidence d'événements cardiovasculaires chez les patients recevant PLEGRIDY<sup>MC</sup> à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines était semblable à celle observée chez les sujets sous placebo (incidence de 7 % dans chaque groupe). Aucun événement cardiovasculaire grave n'a été signalé chez les patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> au cours de l'étude 105MS301.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

**Infections et infestations :** laryngite, conjonctivite infectieuse, amygdalite, otite, furoncle, otite externe, candidose vulvovaginale, dengue, infection fongique, infection gastrique, pulpite dentaire, salpingo-ovarite, infection dentaire, trachéite, pharyngite virale, abcès oral, conjonctivite virale, infection à cytomégalovirus, érysipèle, infection urinaire colibacillaire, infection oculaire virale, infection de la paupière, folliculite, mycose cutanée, infection gastro-intestinale virale, candidose génitale, abcès gingival, gastrite à *Helicobacter pylori*, infection à *Helicobacter pylori*, herpès, infection à herpèsvirus, orgelet, infection à l'endroit d'une incision, morsures infectées, infection, infection parasitaire, mononucléose infectieuse, cellulite au point d'injection, mastoïdite, oreillons, orchite, otite moyenne aiguë, éruption pustulaire, septicémie, choc septique, sinusite bactérienne, épidermophytie inguinale, tinea pedis, amygdalite bactérienne, infection à uréaplasmes, septicémie d'origine urinaire, vaginite bactérienne, vulvite, infection de plaie.

**Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes) :** néoplasme vulvaire bénin, cancer du sein, carcinome du col utérin, lipome, léiomyome utérin, infection vulvovaginale à papillomavirus.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** lymphadénopathie, lymphadénite, thrombocytopénie, thrombocytose, neutropénie fébrile, hypercoagulation, leucopénie, douleur ganglionnaire, lymphadénopathie médiastinale, hyperplasie du tissu lymphoïde, anémie normocytaire normochrome, polychromatophilie.

**Affections du système immunitaire :** hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, allergie aux poussières de maison, hypersensibilité.

**Affections endocriniennes :** hyperthyroïdie.

**Affections du métabolisme et de la nutrition :** hypercholestérolémie, carence en vitamine B<sub>12</sub>, carence en vitamine D, hypernatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, malnutrition.

**Affections psychiatriques :** nervosité, labilité affective, altération de l'humeur, idéation suicidaire, trouble anxieux, confusion, trouble panique, bradyphrénie, dysphorie, dyssomnie, trouble affectif, insomnie initiale, trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, trouble de la personnalité, tic.

**Affections du système nerveux :** syncope, trouble de la mémoire, dysgueusie, hyperesthésie, névralgie faciale, ataxie, sclérose en plaques, céphalée d'origine sinusale, monoparésie, trouble d'élocution, syndrome du canal carpien, convulsion, dysgraphie, perte de conscience, allodynie, déséquilibre du système nerveux autonome, ataxie cérébelleuse, hypertonie, paraparésie, céphalée post-traumatique, douleur radiculaire, perte sensorielle, syndrome cérébelleux, ischémie cérébrale, insuffisance cérébrovasculaire, céphalée cervicogénique, trouble cognitif, dystasie, fourmillement, hémiparésie,

hypoguesie, névralgie intercostale, migraine accompagnée d'une aura, trouble moteur, névrite, névrite crânienne, dystonie oromandibulaire, parésie, crises convulsives partielles, syndrome pyramidal, quadriparésie, céphalée vasculaire.

**Affections oculaires :** acuité visuelle réduite, diplopie, conjonctivite, cécité unilatérale, œdème palpébral, cécité passagère, chalazion, hyperémie conjonctivale, enflure oculaire, ptosis, glaucome, hyperémie oculaire, photophobie, scotome, kératite ulcéreuse, corps flottant du vitré.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphène.

**Affections cardiaques :** palpitations, angine de poitrine, bloc de branche droite, trouble de conduction, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, trouble cardiovasculaire, prolapsus valvulaire mitral, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires.

**Affections vasculaires :** hyperémie, froideur des extrémités, thrombose veineuse profonde, phlébite, phénomène de Raynaud, thrombophlébite, thrombose veineuse.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** congestion nasale, dysphonie, irritation de la gorge, bronchospasme, diaphragmalgie, kyste épiglottique, hoquet, kyste pulmonaire, trouble de la cloison nasale, hypoesthésie pharyngée, œdème pharyngé, râles, congestion des voies respiratoires, râles ronflants continus, congestion sinusale, congestion des voies respiratoires supérieures, respiration sifflante.

**Affections gastro-intestinales :** flatulences, inconfort abdominal, gingivite, sécheresse de la bouche, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, hypoesthésie orale, dysphagie, trouble gastro-intestinal, stomatite aphteuse, caries dentaires, trouble gastrique, parodontite, gastrite peptique, ulcération de la langue, aérophagie, mauvaise haleine, nécrose dentaire, duodénite érosive, saignement gingival, hernie inguinale, occlusion intestinale, hernie lombaire, malabsorption, sténose du défilé gastrique, odynophagie, hypersécrétion salivaire, trouble lingual.

**Affections hépatobiliaires :** hyperbilirubinémie, insuffisance hépatique aiguë, calcul du canal cholédoque, colique biliaire, cholélithiase, cholécystopathie.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** érythème, urticaire, dermatite, sueurs nocturnes, sensation de brûlure, prurit généralisé, lésion cutanée, sécheresse de la peau, livedo, pityriasis rosé de Gibert, psoriasis, éruption généralisée, rosacée, décoloration de la peau, pelade, dermatite atopique, hyperkératose, hyperkératose palmaire et plantaire, macule, décoloration des ongles, prurigo, éruption maculaire, éruption prurigineuse, peau gercée, fissuration de la peau, ulcère cutané.

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** douleur inguinale, diminution de la mobilité, douleur au flanc, trouble discal, gonflement articulaire, tendinite, trouble dorsal, chondromalacie, coccydynie, douleur liée à une fracture, hernie discale, épanchement articulaire, inconfort aux membres, myosclérose, ostéite, douleur mandibulaire, syndrome fémoropatellaire douloureux, périostite, difformité rachidienne, ténosynovite, doigt à ressort.

**Affections du rein et des voies urinaires :** dysurie, urgence mictionnelle, douleur vésicale,

néphrolithiase, néphralgie, colique rénale, symptôme évoquant une cystite, hydronéphrose, incontinence, trouble mictionnel, nycturie, kyste rénal.

**Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :** avortement incomplet, avortement spontané.

**Affections de l'appareil reproducteur et des seins :** métrorragie, aménorrhée, trouble menstruel, hyperplasie bénigne de la prostate, hyperplasie endométriale, hémorragie vaginale, adénomyose, bartholinite, kyste mammaire, dysplasie cervicale, polype cervical, érythème cervical, dyspareunie, dysérection, inflammation des voies génitales, symptômes ménopausiques, retard des règles, douleur pelvienne, saignement postménopausique, prostatite, tuméfaction testiculaire, érosion utéro-cervicale, inflammation vaginale, douleur vulvovaginale.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** éruption au point d'injection, induration au point d'injection, sensation de changement de la température du corps, douleur thoracique, inconfort, douleur faciale, exfoliation au point d'injection, douleur thoracique non cardiaque, douleur au point d'injection, œdème facial, dermatite au point d'injection, sécheresse au point d'injection, sensibilité, inconfort thoracique, macule au point d'injection, urticaire au point d'injection, vésicules au point d'injection, douleur axillaire, diminution de la tolérance à l'effort, détérioration de la santé physique générale, anesthésie au point d'injection, inconfort au point d'injection, extravasation au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, irritation au point d'injection, lymphadénopathie au point d'injection, nodule au point d'injection, papule au point d'injection, paresthésie au point d'injection, œdème, sensation de pression.

**Investigations :** diminution de l'hémoglobine, diminution du poids corporel, diminution de l'hématocrite, présence de nitrite dans l'urine, diminution de la numération plaquettaire, résultat positif à l'épreuve bactériologique, augmentation de la tension artérielle, augmentation de la bilirubinémie, anomalie de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la numération érythrocytaire, présence de leucocytes dans l'urine, augmentation du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, diminution de la kaliémie, hématurie, protéinurie, augmentation des transaminases, augmentation de la créatininémie, électrocardiogramme anormal, épreuve de fonction hépatique anormale, présence d'anticorps anti-thyroïdiens, biopsie endométriale anormale, diminution du taux sanguin de fer, augmentation du pH sanguin, augmentation de la kaliémie, diminution de la tension artérielle, augmentation du taux sanguin de sodium, cristaux dans l'urine, signes d'hypertrophie ventriculaire à l'ECG, prolongation du complexe QRS à l'ECG, réduction de l'intervalle QT à l'ECG, segment ST anormal à l'ECG, diminution du pH gastrique, résultat anormal à l'épreuve de laboratoire, augmentation de la numération érythrocytaire, présence de sédiment dans l'urine, cétonurie, augmentation de la numération leucocytaire.

**Lésions, intoxications et complications d'interventions :** douleur due à l'intervention, lacération, douleur post-traumatique, morsure d'un animal, égratignure d'un animal, brûlures du premier degré, brûlures du deuxième degré, blessure au visage, fracture du massif facial, corps étranger, corps étranger dans l'œil, fracture de la hanche, dislocation articulaire, surdose, radiolésion cutanée, hématome sous-cutané.

**Actes médicaux et chirurgicaux :** décompression du canal carpien, mise en place d'un implant dentaire, chirurgie dentaire, prophylaxie de l'ostéoporose, décompression de nerfs périphériques, mise en place d'une sonde urétérale, traitement chirurgical des varices, excision d'une verrue.

**Caractéristiques socio-environnementales** : ménopause.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Réactions anaphylactiques : Depuis la commercialisation du produit, de graves réactions d'hypersensibilité, notamment sous forme d'anaphylaxie, ont été signalées à la suite de l'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Lésions hépatiques** : Depuis la mise en marché, des cas d'hépatite non infectieuse (y compris une hépatite grave) ont été signalés après l'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été signalés chez des patients utilisant des produits à base d'interféron bêta.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses. Les patients qui ont présenté une rechute au cours de l'étude clinique pouvaient recevoir une corticostéroïdothérapie standard.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Comme c'est le cas pour tous les interférons, il faut bien surveiller les patients lorsque PLEGRIDY<sup>MC</sup> est administré en association avec un agent myélosuppresseur.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le mode d'action exact de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) dans la sclérose en plaques n'est pas connu. PLEGRIDY<sup>MC</sup> se lie au récepteur de l'interféron de type I à la surface des cellules et déclenche une cascade d'événements intracellulaires qui aboutit à la régulation de l'expression des gènes sensibles à l'interféron, notamment à la stimulation des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-27, par exemple), à la suppression des cytokines pro-inflammatoires (telles que IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ ) et à l'inhibition de la migration des lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique.

### 10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe pas de réponses biochimiques ou physiologiques connues qui soient directement liées à l'effet clinique de PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Chez des sujets en santé, les paramètres pharmacodynamiques, mesurés par l'expression de la néoptérine et de la 2',5'-OAS, ont augmenté de pair avec une augmentation de la dose de PLEGRIDY<sup>MC</sup>, bien que de façon pas tout à fait proportionnelle. La réponse pharmacodynamique a été

soutenue et prolongée dans le cas de PLEGRIDY<sup>MC</sup>, les élévations étant décelables jusqu'à 15 jours après l'administration, comparativement à 4 jours dans le cas de l'interféron bêta-1a non pégylé. À la suite d'un traitement par PLEGRIDY<sup>MC</sup> administré toutes les 2 semaines à des patients atteints de la sclérose en plaques, les concentrations de néoptérine ont atteint leur maximum environ 3 jours après l'administration et ont persisté pendant 10 à 14 jours, comparativement à la durée de 5 jours observée avec l'interféron bêta-1a non pégylé. Même quand la concentration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'était plus décelable, on pouvait encore observer la réponse de la néoptérine.

### 10.3 Pharmacocinétique

À la suite de l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 63 à 188 microgrammes à des sujets en santé, la concentration sérique maximale de PLEGRIDY<sup>MC</sup> ( $C_{max}$ ) et l'exposition totale au fil du temps (aire sous la courbe ou ASC) ont augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose. L'administration sous-cutanée de doses multiples de PLEGRIDY<sup>MC</sup>, soit toutes les 2 semaines, n'a pas donné lieu à l'accumulation du médicament chez des sujets en santé. Il n'y avait pas de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques de PLEGRIDY<sup>MC</sup>, notamment la  $C_{max}$  et l'ASC, chez les volontaires en santé par rapport aux patients atteints de la sclérose en plaques, ni dans les paramètres observés à la suite de l'administration d'une seule dose par rapport à ceux suivant l'administration de doses multiples. Cependant, le coefficient de variation (% CV) entre les patients individuels pour l'ASC, la  $C_{max}$  et la demi-vie était élevé. Après 24 semaines de traitement à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines, on a observé un % CV de 50 %, 89 % et 57 % pour l'ASC<sub>tau</sub>, la  $C_{max}$  et la  $t_{1/2}$ , respectivement.

#### Absorption

Chez des sujets en santé, la  $C_{max}$  a été atteinte entre 1 et 1,5 jour ( $T_{max}$ ) après l'administration, puis la concentration sérique s'est mise à décliner. Chez des patients atteints de la sclérose en plaques auxquels PLEGRIDY<sup>MC</sup> a été administré par voie sous-cutanée à raison de 125 microgrammes toutes les deux semaines, le pic sérique ( $C_{max}$ ) de  $280 \pm 79$  pg/mL a été atteint entre 1 et 1,5 jour après l'administration de la dose, et l'ASC pendant l'intervalle de 14 jours entre les doses a été de 34,8 ng.h/mL.

#### Distribution

À la suite de l'administration répétée d'une dose de 125 microgrammes toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée, à des patients atteints de la sclérose en plaques, le volume de distribution de PLEGRIDY<sup>MC</sup> était important, soit de  $481 \pm 105$  L (moyenne  $\pm$  erreur type).

#### Métabolisme

PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'est pas beaucoup métabolisé dans le foie.

#### Élimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination de PLEGRIDY<sup>MC</sup>. Chez des sujets en santé, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de PLEGRIDY<sup>MC</sup> a été d'environ 2 ou 3 jours ( $t_{1/2}$  médiane allant de 36 à 134 heures), soit environ le double de celle de l'interféron bêta-1a non pégylé administré par voie intramusculaire. Chez des patients atteints de la sclérose en plaques, la  $t_{1/2}$  (moyenne  $\pm$  erreur type) de PLEGRIDY<sup>MC</sup> a été de  $78 \pm 15$  heures à l'état d'équilibre. La clairance moyenne de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à l'état d'équilibre a été de  $4,1 \pm 0,4$  L/h.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : L'innocuité et l'efficacité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées à fond chez les patients de plus de 65 ans en raison de leur nombre limité dans les essais cliniques. Cependant, d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique pour cette population, l'âge n'aurait pas d'impact sur la clairance du peg-interféron bêta-1a.
- **Insuffisance rénale** : À la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 125 µg de PLEGRIDY<sup>MC</sup> à des sujets présentant divers degrés d'atteinte rénale, l'ASC et la C<sub>max</sub> ont augmenté (de 30 à 53 % et de 26 à 42 % respectivement) chez les sujets présentant une atteinte rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à tout au plus 80 mL/minute), modérée (clairance de la créatinine de 30 à moins de 50 mL/minute) et grave (clairance de la créatinine < 30 mL/minute), comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/minute). La moyenne géométrique pour la clairance apparente (CL/F) a diminué de 20 %, 24 %, 39 % et la demi-vie a été de 51, 48 et 78 heures en présence d'une atteinte rénale légère, modérée et grave, respectivement. Chez des sujets dont l'insuffisance rénale terminale nécessitait une hémodialyse deux ou trois fois par semaine, l'ASC et la C<sub>max</sub> ont été semblables à celles observées chez les sujets présentant une fonction rénale normale. Chaque séance d'hémodialyse réduisait la concentration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> d'environ 24 %, ce qui indique que l'hémodialyse retire partiellement le peg-interféron bêta-1a de la circulation générale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Seringue préremplie / Auto-injecteur prérempli

Garder la boîte externe fermée pour protéger le produit de la lumière jusqu'au moment de l'injection. Conserver au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. Le produit craint le gel et il faut le jeter s'il a été congelé. La préparation ne contient pas d'agents de conservation.

Si un réfrigérateur n'est pas disponible, PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) peut se conserver à l'abri de la lumière à une température de 2 °C à 25 °C pendant un total de 30 jours au maximum. Une fois sorti du réfrigérateur, il faut laisser réchauffer PLEGRIDY<sup>MC</sup> à la température ambiante (environ 30 minutes) avant d'effectuer l'injection. Ne pas utiliser de sources externes de chaleur, comme l'eau chaude, pour amener PLEGRIDY<sup>MC</sup> à la température ambiante.

PLEGRIDY<sup>MC</sup> peut être sorti du réfrigérateur puis réfrigéré à nouveau si nécessaire. Le produit peut se conserver à la température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant 30 jours au maximum, sans que ces jours soient nécessairement consécutifs, à condition d'être à l'abri de la lumière.

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### Mise au rebut

Jeter l'auto-injecteur ou la seringue de PLEGRIDY<sup>MC</sup> dans un contenant pour objets tranchants et pointus ou dans un contenant en plastique dur ou en métal qui se ferme hermétiquement. Il faut toujours suivre les règlements locaux en vigueur pour la mise au rebut.



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : peg-interféron bêta-1a

Nom chimique : peg-interféron bêta-1a

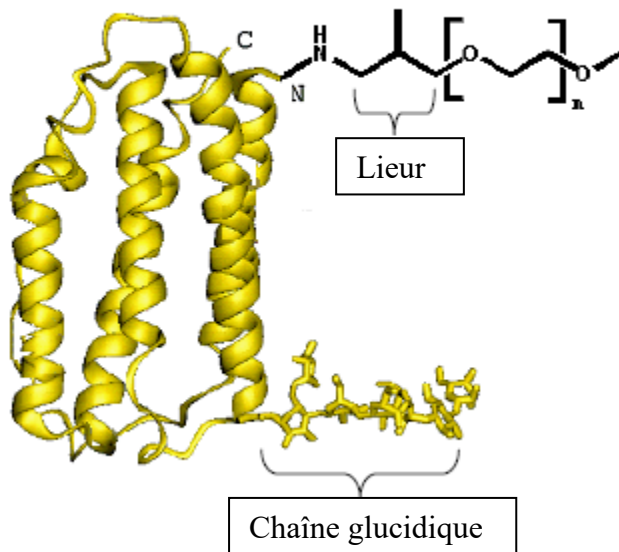
Interféron bêta-1a recombinant glycosylé qui a été pégylé en attachant un groupe linéaire méthoxy-poly(éthylène glycol)-O-2-méthyl-propionaldéhyde de 20 kDa à l'extrémité N-terminale.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le poids moléculaire des lots de la substance pharmaceutique peg-interféron bêta-1a fabriqués selon le processus commercial prévu se situe entre 43,9 et 44,7 kDa.

No de registre CAS : 1211327-92-2

Formule de structure :

#### Schematic of the Peginterferon beta-1a Structure



Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique appelée peg-interféron bêta-1a est une solution limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre, qui contient 1,1 mg/mL de peg-interféron bêta-1a dans 20 mM d'acétate de sodium et 150 mM de chlorhydrate d'arginine.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
105MS301 (Efficacité, innocuité, pharmacocinétique / pharmacodynamie)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, contrôlée par placebo pendant la 1 <sup>re</sup> année, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'interféron bêta-1a pégylé (BII017) chez des sujets atteints d'une sclérose en plaques rémittente ou cyclique	Injection par voie sous-cutanée d'un placebo OU de PLEGRIDY <sup>MC</sup> à raison de 125 µg toutes les 2 ou 4 semaines  Étude de deux ans (consulter les renseignements supplémentaires concernant le plan de l'étude)	Sujets atteints de sclérose en plaques; n = 1512	37 ans (18-61 ans)	Femmes : 71 %
105MS302 (Innocuité et efficacité à long terme)	Étude de prolongation multicentrique de phase III à groupes parallèles avec fréquence des doses à l'insu	BII017 à raison de 125 µg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ou BII017 à raison de 125 µg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines	Au 13 mars 2015 : 1077 sujets inscrits/1076 ayant reçu des doses; 833 ayant terminé l'étude	38,4 ans (20 à 63 ans)	Femmes : 72 %

L'efficacité et l'innocuité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) ont été évaluées pendant la phase d'un an contrôlée par placebo de l'étude clinique de 2 ans à répartition aléatoire et à double insu menée chez des patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente ou cyclique (étude 105MS301). Au moment de leur admission à l'étude, 1512 patients ont été randomisés pour recevoir 125 microgrammes de PLEGRIDY<sup>MC</sup> par injection sous-cutanée toutes les 2 (n = 512) ou 4 (n = 500) semaines ou un placebo (n = 500). Les résultats cliniques et radiologiques (à l'IRM) ont été comparés au bout de 48 semaines. À la fin de la première année de l'étude, les patients sous placebo ont été réaffectés de façon aléatoire à l'un des groupes de traitement sous PLEGRIDY<sup>MC</sup>, pour y recevoir le médicament toutes les 2 ou 4 semaines, alors que les patients ayant reçu PLEGRIDY<sup>MC</sup> pendant la première année ont poursuivi le traitement à la même posologie que celle assignée au départ. Les résultats concernant l'efficacité ont été établis à partir des données de la première année comportant un groupe placebo.

Les patients admis à l'étude présentaient une maladie évolutive, avaient eu deux poussées ou plus au cours des trois années précédentes, dont au moins une était survenue dans l'année précédant la randomisation, et leur score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, échelle étendue d'incapacité de Kurtzke) se situait entre 0 et 5. Les sujets ont passé un examen neurologique au début de l'étude, toutes les 12 semaines et si on soupçonnait la survenue d'une exacerbation. Un examen du cerveau par IRM a été effectué au début de l'étude, au bout de 24 semaines et au bout de 48 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'étude était le taux de rechutes annualisé (TRA) sur un an. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la proportion de patients ayant rechuté, le nombre de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2, et le délai avant une progression confirmée de l'incapacité, c'est-à-dire une hausse d'au moins 1 point du score EDSS s'il était  $\geq 1$  au départ ou une hausse de 1,5 point du score EDSS s'il était de 0 au départ, soutenue pendant 12 semaines. Ont été exclus de l'étude les patients présentant l'une des formes progressives de la sclérose en plaques.

L'âge moyen des sujets de l'étude était de 37 ans (plage d'âges de 18 à 61 ans), la durée moyenne de leur maladie était de 3,6 ans (plage de 0 à 40) et le score EDSS moyen au départ était de 2,46 (de 0,0 à 5,5). La majorité des sujets était de sexe féminin (71 %). L'étude 105MS301 comptait 171 (11 %) patients âgés de 50 ans et plus.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Étude 105MS301, 1<sup>re</sup> année

L'administration de PLEGRIDY<sup>MC</sup> toutes les 2 semaines a réduit le TRA de 36 % sur un an par rapport au placebo ( $p = 0,0007$ ) [Tableau 5]. Les résultats complets de l'étude sont présentés dans le Tableau 5 et à la Figure 1.

Au bout de la première année de l'étude, la proportion estimative de sujets ayant présenté une progression confirmée de l'incapacité après 24 semaines était de 4 % dans le groupe sous PLEGRIDY<sup>MC</sup> et de 8,4 % dans le groupe sous placebo. Le nombre moyen de lésions rehaussantes au gadolinium était de 0,2 dans le groupe sous PLEGRIDY<sup>MC</sup> et de 1,4 dans le groupe sous placebo. On observait déjà un effet thérapeutique 6 mois après le début de l'étude.

### Étude 105MS301, 2<sup>e</sup> année

Le taux de rechutes annualisé sur 2 ans, calculé en fonction de la population de sujets retenue au départ ( $n = 512$ ), a été de 0,221 chez les sujets du groupe sous PLEGRIDY<sup>MC</sup>, et la proportion estimative de sujets ayant présenté une progression confirmée de l'incapacité après 12 semaines a été de 11,2 %.

**Tableau 5 – Résultats cliniques et radiologiques (IRM) de l'étude 105MS301**

Critère d'évaluation		Placebo	PLEGRIDY <sup>MC</sup> 125 microgrammes toutes les 2 semaines
Paramètres cliniques		<b>n = 500</b>	<b>n = 512</b>
Taux de rechutes annualisé (principal critère d'évaluation)	Taux corrigé [IC à 95 %]	0,397 [0,328; 0,481]	0,256 [0,206; 0,318]
	% de réduction vs placebo <sup>a+</sup> [IC à 95 %]	—	36 [17, 50] (p = 0,0007)
Proportion de sujets ayant rechuté	Proportion estimative	0,291	0,187
	% de réduction du risque vs placebo [IC à 95 %] <sup>b+</sup>	—	39 [20, 53] (p = 0,0003)
Progression de l'incapacité (12 semaines)	Proportion estimative de sujets ayant présenté une progression	0,105	0,068
	% de réduction du risque vs placebo [IC à 95 %] <sup>c+</sup>	—	38 [3, 60] (p = 0,0383)
Paramètres décelables à l'IRM <sup>d</sup>		<b>n = 476</b>	<b>n = 457</b>
Lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2	Moyenne corrigée	10,9	3,6
	% de réduction vs placebo [IC à 95 %] <sup>e+</sup>	—	67 [60, 73] (p < 0,0001)

a Basé sur une régression binomiale négative, corrigé pour tenir compte du score EDSS initial (< 4 vs ≥ 4), de la fréquence initiale des poussées et de l'âge (< 40 vs ≥ 40 ans).

b Basé sur le modèle de risques proportionnels de Cox, corrigé pour tenir compte du score EDSS initial (< 4 vs ≥ 4), de l'âge (< 40 vs ≥ 40 ans), de la fréquence initiale des poussées et des lésions rehaussantes au Gd au départ (présence vs absence).

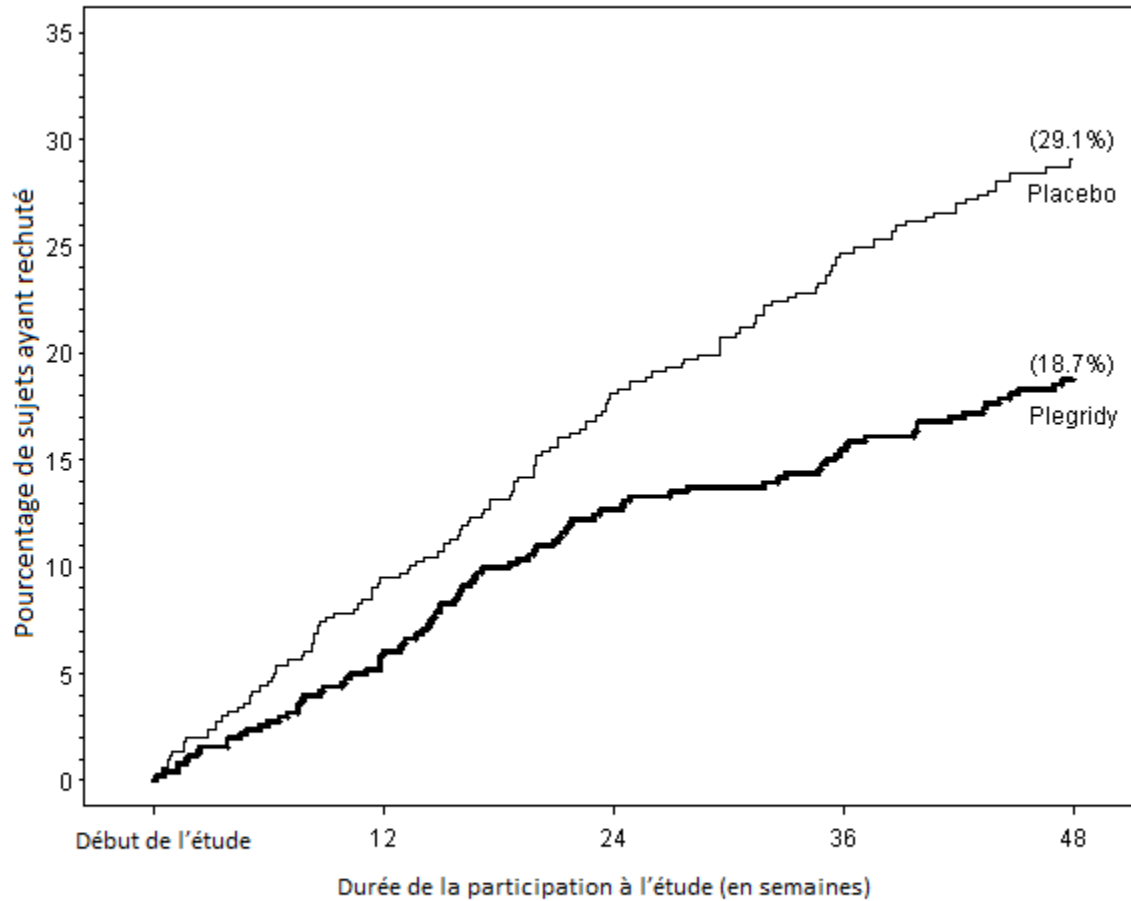
c Basé sur le modèle de risques proportionnels de Cox, corrigé pour tenir compte du score EDSS initial (< 4 vs ≥ 4) et de l'âge (< 40 vs ≥ 40 ans).

d Population retenue au départ, où les sujets ayant passé au moins un examen par IRM après l'examen effectué en début d'étude ont été inclus dans l'analyse des paramètres radiologiques.

e Basé sur une régression binomiale négative, corrigé pour tenir compte du nombre de lésions en T2 au départ.

+ Une méthode par essais séquentiels (fermés) a été utilisée pour limiter le risque global d'erreurs de type I associé à des comparaisons multiples, dans l'ordre suivant : taux de rechutes annualisé, lésions nouvelles ou nouvellement croissantes à hypersignal en T2, proportion de sujets ayant rechuté et progression de l'incapacité (12 semaines).

Figure 1 – Temps écoulé avant la première poussée



SOURCE: B11B017/105MS301/INTERIMWF-EF-TTFR-YR1-Q2WPV1.SAS

DATE: 25APR2013

PLEGRIDY<sup>MC</sup> (PLEGRIDY<sup>MC</sup>) à 125 µg toutes les 2 semaines (n = 512) par rapport au placebo (n = 500) :  
risque relatif (IC à 95 %) = 0,61 (0,47- 0,80); p = 0,0003

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Lors de l'étude de 5 semaines menée chez des macaques rhésus, les changements liés à la dose comprenaient une hausse passagère de la température corporelle et une baisse de la numération lymphocytaire, ce qui concorde avec le mode d'action connu de l'interféron bêta-1a. On a aussi observé des élévations des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase liées à la dose. Le poids de la glande surrénale chez les femelles et le poids du thymus chez les mâles n'avaient pas augmenté pendant la période principale de l'étude, mais étaient plus élevés à la suite d'une période de rétablissement de 4 semaines.

**Cancérogénicité :** La cancérogénicité du peg-interféron bêta-1a n'a pas été évaluée chez des animaux.

**Mutagenécité :** Le peg-interféron bêta-1a s'est révélé non mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse *in vitro* (test d'Ames) et n'a pas été clastogène lors d'une analyse *in vitro* de lymphocytes humains.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

#### Altération de la fertilité

L'administration sous-cutanée de PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a) à raison de 125 µg/kg/semaine à des macaques femelles adultes pendant un cycle menstruel (jusqu'à 5 semaines) a donné lieu à des irrégularités menstruelles, à l'anovulation et à une diminution des hormones (taux sériques de progestérone et de 17-β-estradiol). Les effets du médicament à 125 µg/kg étaient réversibles à l'arrêt de son administration et concordent avec les effets associés à l'interféron bêta non pégylé. L'administration de la dose moins élevée de 2,5 µg/kg, similaire à la dose nominale clinique (environ 2 µg/kg), n'a pas produit de tels effets. La validité d'une extrapolation des données non cliniques tirées des études sur PLEGRIDY<sup>MC</sup> pour en estimer la pertinence chez les humains reste à déterminer.

La toxicité de PLEGRIDY<sup>MC</sup> pour la reproduction n'a pas été évaluée chez des animaux gravides. Des singes ayant reçu des injections sous-cutanées d'interféron bêta non pégylé pendant un cycle menstruel ont présenté des irrégularités menstruelles, une anovulation, des effets abortifs et une diminution des taux sériques de progestérone.

Aucun renseignement n'est disponible concernant les effets possibles du peg-interféron bêta-1a sur la fertilité des mâles.

Le peg-interféron bêta-1a n'a pas fait l'objet d'études toxicologiques chez des animaux juvéniles.

#### Tératogénicité

La toxicité du peg-interféron bêta-1a pour la reproduction n'a pas été évaluée chez des animaux gravides.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a)

**Solution injectable en seringue préremplie à usage unique, pour administration sous-cutanée**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PLEGRIDY** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PLEGRIDY**.

#### Pourquoi PLEGRIDY est-il utilisé?

La substance active dans PLEGRIDY est le peg-interféron bêta-1a, une forme d'interféron à action prolongée. Les interférons sont des substances naturelles produites par votre organisme pour aider à vous protéger contre les infections et les maladies. PLEGRIDY est destiné à être utilisé sous la supervision et les conseils d'un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique qui atteint le système nerveux central (SNC), notamment le cerveau et la moelle épinière. En présence de la sclérose en plaques, le système immunitaire endommage la gaine de myéline qui protège les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Ces dommages empêchent les messages du cerveau d'être transmis correctement aux autres parties du corps, ce qui donne lieu aux symptômes de la SEP.

Les symptômes de la SEP varient d'une personne à l'autre et peuvent comprendre les suivants :

- l'impression d'être sur le point de perdre l'équilibre ou de s'évanouir, une difficulté à marcher, la rigidité et des spasmes musculaires, la fatigue, un engourdissement du visage, des bras ou des jambes;
- une douleur aiguë ou chronique, des problèmes intestinaux et urinaires, des problèmes sexuels et des problèmes de vision;
- une difficulté à réfléchir et à se concentrer, une dépression.

Les symptômes de la SEP ont aussi tendance à s'accroître ou à réapparaître de temps en temps : c'est ce qu'on appelle une poussée, une rechute ou une exacerbation.

#### Comment PLEGRIDY agit-il?

PLEGRIDY agirait en empêchant le système immunitaire d'endommager la gaine de myéline qui protège les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Cela peut aider à réduire la fréquence des poussées et à freiner les effets invalidants de la SEP. L'utilisation de PLEGRIDY peut aider à prévenir l'aggravation de la maladie, sans toutefois la guérir. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous pouvez utiliser PLEGRIDY ou à quel moment arrêter le traitement.

#### Quels sont les ingrédients dans PLEGRIDY?

Ingrédient médicinal : peg-interféron bêta-1a

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate de L-arginine et polysorbate 20 dans de l'eau pour préparations injectables.

**PLEGRIDY est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Liquide injectable (par voie sous-cutanée) dans une seringue préremplie ou dans un auto-injecteur prérempli. Les trois concentrations offertes sont 63 µg, 94 µg et 125 µg.

*\* Toutes les formes posologiques ne seront peut-être pas disponibles.*

**Ne prenez pas PLEGRIDY si :**

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron bêta, au peg-interféron bêta-1a ou à tout autre ingrédient de ce médicament;
- vous traversez présentement un épisode sévère de dépression et pensez à vous suicider.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PLEGRIDY, 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 déjà eu :
  - une dépression ou des problèmes ayant un effet sur votre humeur
  - des idées suicidaires
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par PLEGRIDY, veuillez en aviser votre fournisseur de soins de santé.
- vous allaitez votre enfant ou prévoyez le faire. Vous et votre fournisseur de soins de santé devrez choisir soit d'allaiter soit de poursuivre le traitement par PLEGRIDY.

Il se peut que votre médecin vous prescrive tout de même PLEGRIDY, mais il est important qu'il sache si vous avez déjà eu une dépression ou des problèmes d'humeur semblables dans le passé.

- vous présentez :
  - de graves problèmes hépatiques (de foie)
  - une irritation à l'endroit utilisé pour l'injection, qui risque d'endommager la peau et les tissus (nécrose locale). Lisez attentivement et suivez fidèlement les étapes décrites dans le mode d'emploi afin de réduire le risque de nécrose au point d'injection.
  - un nombre peu élevé de globules blancs ou de plaquettes, car cela peut accroître le risque d'infection, de saignement ou d'anémie
  - des troubles convulsifs non contrôlés par des médicaments
  - des problèmes cardiaques, qui peuvent causer des symptômes comme les suivants : des douleurs à la poitrine (angine), particulièrement après une activité physique; des chevilles enflées; un essoufflement (insuffisance cardiaque congestive); ou une irrégularité du rythme cardiaque (arythmie)

PLEGRIDY pourrait avoir un effet sur votre numération leucocytaire (nombre de globules blancs) et sur le fonctionnement de votre foie. Il se peut que votre médecin vous demande de passer des tests sanguins périodiquement pour vérifier votre numération leucocytaire ou plaquettaire et votre fonction hépatique.



Pendant que vous utilisez PLEGRIDY, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- votre humeur change, par exemple si vous songez au suicide ou éprouvez une tristesse, une anxiété ou une dévalorisation de soi inhabituelles.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### Si vous remarquez des signes d'allergie :

- Étant donné que PLEGRIDY est fabriqué à partir d'une protéine, il y a un léger risque de réaction allergique. Voici les signes possibles d'une réaction allergique :
  - une difficulté à respirer ou la survenue d'une respiration sifflante;
  - le gonflement du visage (des lèvres, de la langue ou de la gorge);
  - une éruption ou rougeur de la peau.

Ces symptômes sont habituellement les signes d'effets bénins, mais ils peuvent parfois être plus graves. Si vous savez que vous êtes allergique ou si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes, contactez un médecin le plus tôt possible.

#### Femmes en mesure de concevoir un enfant :

Si vous êtes en mesure de concevoir un enfant, il vous faut utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par PLEGRIDY, sauf si vous prévoyez une grossesse et avez parlé à votre médecin des risques et avantages possibles de la poursuite du traitement par PLEGRIDY. On ignore si les interférons ont un effet sur l'action des contraceptifs hormonaux.

### **Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

Il vous faudra parfois rappeler à d'autres membres du personnel médical que vous suivez un traitement par PLEGRIDY. Si on vous prescrit d'autres médicaments, ou si vous passez des tests de sang, PLEGRIDY pourrait avoir un effet sur l'action des autres médicaments ou sur le résultat des tests.

### **Il n'y a pas d'interactions connues avec PLEGRIDY.**

#### **Comment prendre PLEGRIDY :**

##### **Dose habituelle :**

PLEGRIDY doit s'injecter toutes les deux semaines seulement. PLEGRIDY s'injecte sous la peau (par voie sous-cutanée). Essayez d'administrer chaque dose à la même heure et le même jour de la semaine.

#### Mise en route du traitement par PLEGRIDY

Si vous n'avez jamais utilisé PLEGRIDY dans le passé, il se peut que votre médecin vous conseille une instauration graduelle du traitement où vous augmentez la dose progressivement. Cela vous permet de vous adapter aux effets secondaires de PLEGRIDY avant de prendre la pleine dose. Vous recevrez alors une trousse de départ contenant vos 2 premières injections : une seringue ou un auto-injecteur orange contenant 63 microgrammes de PLEGRIDY (pour le jour 0) et une seringue ou un auto-injecteur bleu contenant 94 microgrammes de PLEGRIDY (pour le jour 14). Par la suite, vous recevrez une trousse

d'entretien renfermant des seringues ou auto-injecteurs gris contenant 125 microgrammes de PLEGRIDY (pour le jour 28, puis toutes les 2 semaines). Lisez le Mode d'emploi avant de commencer à utiliser PLEGRIDY.

Notez la date de vos injections dans la grille imprimée sur le revers du couvercle de la trousse.

### L'auto-injection

Injectez PLEGRIDY vous-même seulement si votre professionnel de la santé vous a montré comment procéder. Avant de commencer, lisez les conseils dans le mode d'emploi et tenez-en compte.

Si vous avez de la difficulté à manier l'auto-injecteur ou la seringue, demandez l'aide de votre médecin ou infirmière.

### Durée du traitement par PLEGRIDY

Votre médecin vous indiquera combien de temps il vous faut continuer à utiliser PLEGRIDY. Il est important de continuer à vous administrer les doses régulières de PLEGRIDY. N'apportez pas de changements à votre traitement à moins que votre médecin vous dise de le faire.

### Enfants et adolescents

PLEGRIDY n'a pas été mis à l'essai chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### Personnes âgées

PLEGRIDY n'a pas été mis à l'essai chez les personnes de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans, il se peut que votre médecin vous prescrive tout de même PLEGRIDY.

### **Surdosage :**

Vous devez vous injecter PLEGRIDY une fois tous les 14 jours (toutes les 2 semaines) seulement.

Si vous vous êtes injecté PLEGRIDY plus d'une fois sur une période de 7 jours, contactez votre médecin ou l'infirmière immédiatement.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PLEGRIDY, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

L'injection de PLEGRIDY doit s'effectuer une fois tous les 14 jours (toutes les 2 semaines). En suivant cet horaire régulier, vous favoriserez l'uniformité du traitement.

Si vous n'avez pas effectué l'injection le jour prévu, faites-le dès que vous le pouvez et reprenez votre routine. Cependant, ne vous injectez jamais le médicament plus d'une fois en 7 jours. N'administrez pas deux injections pour compenser une dose omise.

Si l'horaire des doses vous pose un problème, consultez votre médecin ou infirmière.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PLEGRIDY?**

Les effets secondaires décrits ci-dessous sont ceux qui ont été signalés par les patients ayant participé aux essais de PLEGRIDY. Les statistiques sont basées sur le nombre de personnes ayant signalé ces effets. Cela vous donne une idée de la probabilité que des effets semblables surviennent dans votre cas.

#### **Effets secondaires très courants :** (au moins 1 personne sur 10)

##### Symptômes pseudogrippaux

Ces symptômes ne signalent pas réellement une grippe, mais donnent l'impression d'avoir la grippe.

Votre état n'est pas contagieux. Ces symptômes sont plus fréquents au début du traitement. Le fait d'utiliser la trousse de départ pour augmenter progressivement la dose de PLEGRIDY en début de traitement peut aider à limiter les symptômes. Les symptômes pseudogrippaux diminuent graduellement au fil du traitement.

Trois façons simples de limiter l'impact des symptômes pseudogrippaux :

1. Choisissez judicieusement le moment de l'injection de PLEGRIDY. Le délai de survenue des symptômes pseudogrippaux et leur durée diffèrent d'un patient à l'autre. Effectuez l'injection de PLEGRIDY au coucher. Les effets sont moins susceptibles de vous incommoder s'ils surviennent pendant votre sommeil.
2. Prenez de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène une demi-heure avant l'injection de PLEGRIDY. Consultez votre médecin ou le pharmacien pour connaître la dose convenable et pour savoir pendant combien de temps suivre cette routine.
3. Si vous êtes fiévreux, buvez beaucoup de liquide pour vous hydrater.

##### Réactions au point d'injection

Il se peut qu'une réaction se produise à proximité de l'endroit où vous avez fait l'injection. Ces réactions diminuent habituellement au fil du temps. Pour limiter ces réactions locales :

- changez d'endroit à chaque injection
- n'injectez pas au même endroit lors de deux injections consécutives
- après l'injection, examinez le site à la recherche de rougeur, d'enflure ou de sensibilité au toucher

Si vous présentez une réaction de la peau qui ne disparaît pas après quelques jours, communiquez avec votre médecin ou infirmière. Lisez et suivez les conseils dans le mode d'emploi.

##### Problèmes de foie

Votre fonction hépatique pourrait être affectée, et les symptômes suivants pourraient se manifester :

- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse);
- une démangeaison généralisée (l'envie de se gratter);
- des malaises, y compris des nausées et vomissements;
- la formation de bleus (ou contusions) presque sans cause.

Advenant l'un ou l'autre de ces symptômes, appelez un médecin immédiatement, car ils pourraient indiquer un problème hépatique.

Les effets secondaires moins fréquents signalés lors de l'utilisation de produits à base d'interféron bêta comprennent les effets suivants sur l'appareil respiratoire : essoufflement, fatigue, serrement ou douleur à la poitrine (hypertension artérielle pulmonaire).

Consultez votre médecin si l'un ou l'autre des effets associés à l'utilisation du médicament vous inquiète.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>				
<b>Symptôme / effet</b>		<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
		<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>				
Symptômes pseudogrippaux	Mal de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre	✓		
Réactions au point d'injection	Rougeur, démangeaison ou douleur	✓		
	Enflure, contusion, chaleur ou éruption locale	✓		
Changement des taux d'enzymes hépatiques	Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)		✓	
	Démangeaison généralisée		✓	
	Malaises (nausées et vomissements)		✓	
	Formation de bleus presque sans cause		✓	
Autres	Mal de tête	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez
	Douleurs musculaires (myalgie)	✓		
	Douleur aux articulations, aux bras, aux jambes ou au cou (arthralgie)	✓		
	Frissons, frilosité	✓		
	Faiblesse et fatigue (asthénie)	✓		
	Malaises (nausées et vomissements)	✓		
	Démangeaison (prurit)	✓		
	Hausse de la température du corps	✓		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous présentez un effet inattendu pendant que vous prenez PLEGRIDY, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- téléphonant sans frais au 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.*

**Entreposage :**

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption (« Exp ») imprimée sur la boîte. La date limite d'utilisation est le dernier jour du mois indiqué.

Conservez les seringues et auto-injecteurs de PLEGRIDY au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans la boîte externe. Si un réfrigérateur n'est pas disponible, PLEGRIDY peut se conserver à la température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant 30 jours au maximum. Gardez la boîte externe fermée pour protéger PLEGRIDY de la lumière. Évitez de le congeler.

PLEGRIDY ne contient pas d'agents de conservation.

N'UTILISEZ PAS PLEGRIDY dans les cas suivants :

- si le dispositif d'injection prérempli (seringue ou auto-injecteur) est brisé;
- si la solution à l'intérieur est colorée ou si des particules y flottent.

Il faut éviter de jeter les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez au pharmacien quoi faire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

**Mise au rebut :**

Demandez à votre pharmacien quoi faire des seringues et auto-injecteurs usagés, et de tout médicament inutilisé. Jetez tout médicament non utilisé selon les directives locales. Les seringues et auto-injecteurs ne doivent pas être jetés dans le bac de recyclage.

## MODE D'EMPLOI

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

#### PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a)

#### Solution injectable en seringue préremplie, pour administration sous-cutanée



Lisez le mode d'emploi avant de commencer à utiliser PLEGRIDY et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient s'y trouver. Les renseignements présentés ici ne remplacent pas vos discussions avec votre médecin ou infirmière concernant votre état médical ou votre traitement.

#### Remarques :

- **Avant d'utiliser la seringue préremplie de PLEGRIDY pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmière doit vous montrer comment préparer et effectuer correctement une injection de PLEGRIDY avec la seringue préremplie.
- Si vous avez de la difficulté ou des questions, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI<sup>®</sup> au numéro sans frais 1 855 676-6300.
- La seringue préremplie de PLEGRIDY est destinée aux injections sous-cutanées seulement (sous la peau).
- Chaque seringue préremplie de PLEGRIDY ne peut être utilisée qu'une seule fois.
- **Ne partagez** votre seringue de PLEGRIDY avec personne. En laissant une autre personne se servir de votre seringue, vous pourriez lui transmettre une infection ou cette personne pourrait vous transmettre une infection à son tour.
- **N'utilisez pas** plus d'une seringue préremplie par période de 14 jours (toutes les 2 semaines).
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie de PLEGRIDY si elle a été échappée ou si elle est visiblement endommagée.

#### SCHÉMA POSOLOGIQUE

Choisissez la seringue préremplie de PLEGRIDY appropriée dans l'emballage. La trousse de départ de PLEGRIDY en seringue préremplie contient le nécessaire pour vos deux premières injections afin d'augmenter la dose graduellement.

QUAND?	QUELLE DOSE?	QUELLE TROUSSE?
Jour 0* (63 microgrammes)	Première injection : 63 microgrammes, seringue à étiquette orange	 <p><b>TROUSSE DE DÉPART</b></p>
Jour 14* (94 microgrammes)	Deuxième injection : 94 microgrammes, seringue à étiquette bleue	
Jour 28* et toutes les 2 semaines par la suite (125 microgrammes)	Pleine dose : 125 microgrammes, seringue à étiquette grise	<p><b>NÉCESSAIRE D'ADMINISTRATION</b></p> 

\* **N'utilisez pas plus d'une seringue préremplie par période de 14 jours (toutes les 2 semaines).**

### Matériel requis pour l'injection de PLEGRIDY :

- 1 seringue préremplie de PLEGRIDY (voir Figure A)

Avant l'utilisation - Parties de la seringue préremplie de PLEGRIDY (Figure A)

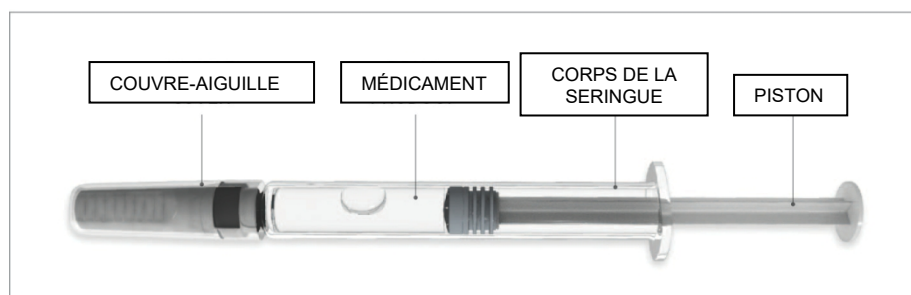


Figure A

Autres fournitures non incluses dans l'emballage (voir Figure B) :

- tampon imbibé d'alcool
- tampon de gaze
- pansement adhésif
- contenant à l'épreuve des perforations dans lequel jeter les aiguilles et les seringues préremplies usagées (voir « Mise au rebut de la seringue préremplie de PLEGRIDY après usage » à la fin du présent mode d'emploi)
- un endroit bien éclairé et une surface de travail propre et plane, comme une table

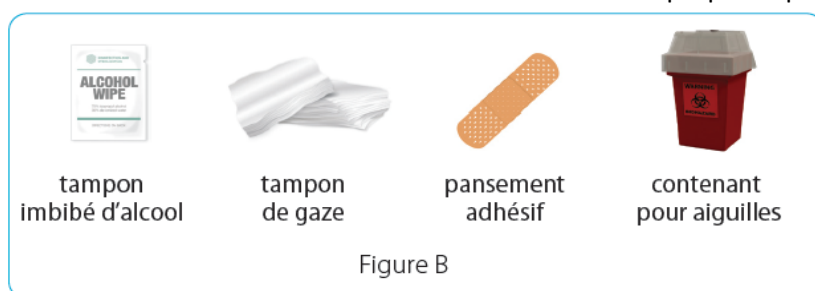



Figure B



## Préparation à l'injection

### Étape 1 : Sortez la seringue préremplie du réfrigérateur

- a) Sortez du réfrigérateur la trousse PLEGRIDY et choisissez la seringue préremplie (dose) appropriée dans l'emballage.
- b) Refermez la trousse et remettez-la au réfrigérateur après en avoir retiré une seringue préremplie.
- c) **Laissez la seringue préremplie de PLEGRIDY se réchauffer à la température ambiante pendant au moins 30 minutes.**

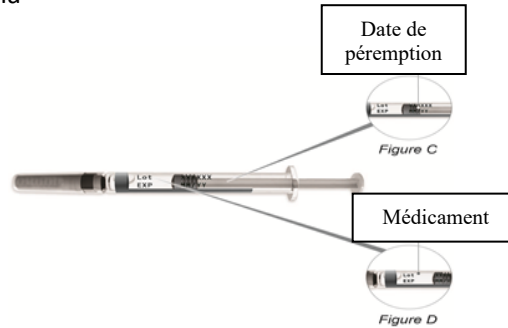
 **N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie de PLEGRIDY.

### Étape 2 : Rassemblez le matériel nécessaire et lavez-vous les mains

- a) Choisissez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table. Rassemblez les fournitures dont vous aurez besoin pour effectuer ou recevoir l'injection.
- b) Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les soigneusement.

### Étape 3 : Vérifiez la seringue préremplie de PLEGRIDY

- a) Vérifiez la date de péremption imprimée sur la seringue préremplie de PLEGRIDY (Figure C)
    - Vérifiez que le médicament est limpide et incolore (Figure D).
- ⚠ N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie.
- N'utilisez pas la seringue après la date de péremption.
  - N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble ou contient des particules.



Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans le médicament. Cela est normal et il n'est pas nécessaire de les expulser avant l'injection.

### L'injection

#### Étape 4 : Choisissez et nettoyez le point d'injection

- a) La seringue préremplie de PLEGRIDY est conçue pour une injection sous-cutanée (dans la peau).
- b) L'injection doit se faire dans l'abdomen, la cuisse ou la face arrière du bras (Figure E).

**⚠ N'injectez pas** directement dans le nombril.

**⚠ N'injectez pas** à un endroit du corps où la peau est irritée, sensible, rouge, infectée ni à un endroit présentant des bleus, un tatouage ou toute cicatrice.

- c) Choisissez un point d'injection et nettoyez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
- d) Laissez le point d'injection sécher avant d'effectuer l'injection.

**⚠ N'y retouchez pas** avant d'effectuer l'injection.

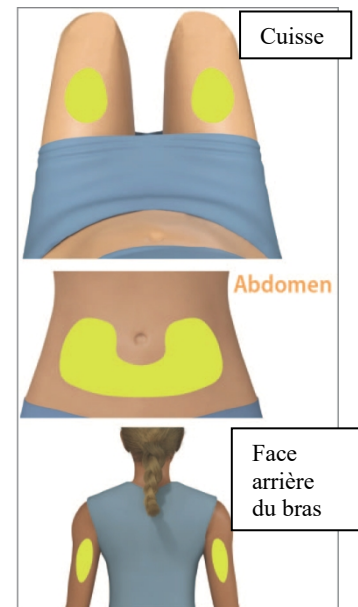


Figure E

### L'injection

#### Étape 5 : Retirez le couvre-aiguille

- a) Retirez le couvre-aiguille en le tenant bien droit et jetez-le (Figure F).

**⚠** **Faites attention** de ne pas vous piquer lorsque vous retirez le couvre-aiguille.

**⚠** **Ne touchez pas** à l'aiguille.

**⚠** **Attention – Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie de PLEGRIDY. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.

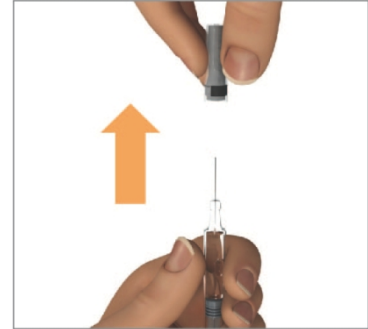


Figure F

**Étape 6 : Pincez légèrement le point d'injection**

- a) Avec le pouce et l'index, pincez doucement la peau autour du point d'injection que vous avez nettoyé, de façon à créer un petit renflement ou un pli (Figure G).

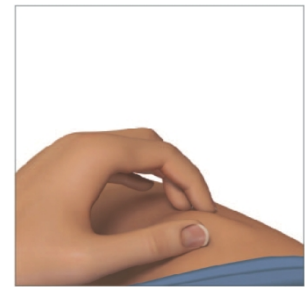


Figure G

### Étape 7 : Injectez le médicament

- a) Tenez la seringue préremplie de PLEGRIDY à un angle de 90° par rapport au point d'injection. Insérez rapidement l'aiguille directement dans le renflement jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement sous la peau (Figure H).
- b) Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau.

**⚠ Ne tirez pas** sur le piston.

- c) Appuyez lentement sur le piston jusqu'au bout et jusqu'à ce que la seringue soit vide (Figure I).

**⚠ Ne retirez pas** la seringue préremplie de PLEGRIDY du point d'injection avant d'avoir entièrement enfoncé le piston.

- d) Maintenez l'aiguille enfoncée pendant 5 secondes (Figure J).

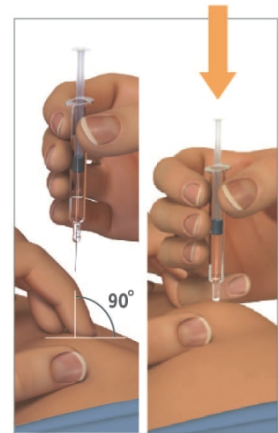


Figure H



Figure I



Figure J

**Étape 8 : Retirez la seringue préremplie de PLEGRIDY du point d'injection**

- a) Retirez l'aiguille en la tenant bien droite (Figure K).

**⚠ Attention – Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue préremplie de PLEGRIDY. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.

**⚠ Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de PLEGRIDY.

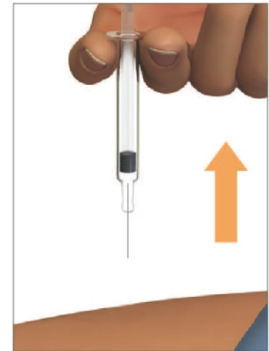


Figure K

**Après l'injection**

**Étape 9 : Mise au rebut de la seringue préremplie de PLEGRIDY après usage**

- a) Jetez la seringue préremplie de PLEGRIDY usagée dans un contenant spécial et sécuritaire comme un contenant pour objets tranchants et pointus, ou selon les directives locales. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière la bonne façon de jeter le contenant.

**⚠ Ne jetez pas** la seringue préremplie usagée ou le contenant dans les ordures ménagères à moins qu'il soit permis de le faire selon les directives locales.

**Étape 10 : Soins au point d'injection**

- a) Si nécessaire, posez un tampon de gaze ou un pansement adhésif sur le point d'injection.

**Étape 11 : Vérifiez le point d'injection**

- a) Deux heures après l'injection, vérifiez si la zone où vous avez pratiqué l'injection est rouge, enflée ou sensible.
- b) Si vous présentez une réaction cutanée qui persiste au bout de quelques jours, contactez votre médecin ou infirmière.

**Mises en garde générales**

**⚠ Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de PLEGRIDY.

**⚠ Ne partagez avec personne** votre seringue préremplie de PLEGRIDY.


- a) Gardez la seringue préremplie de PLEGRIDY et tous vos médicaments hors de la portée des enfants.

### Notez la date et l'endroit de l'injection

- a) N'oubliez pas d'inscrire la date et l'endroit de l'injection et changez de point d'injection d'une fois à l'autre.
- b) Évitez d'utiliser le même point d'injection deux fois de suite.

### Entreposage

- a) Il est recommandé d'entreposer PLEGRIDY au réfrigérateur à une température contrôlée de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F) dans l'emballage d'origine fermé pour le protéger de la lumière.
- b) Si nécessaire, PLEGRIDY peut être entreposé sans réfrigération, à une température maximale de 25 °C (jusqu'à 77 °F), pendant 30 jours au maximum.
- c) **PLEGRIDY peut être sorti du réfrigérateur puis réfrigéré à nouveau si nécessaire. Le produit peut se conserver à une température de 25 °C (77 °F) ou moins pendant 30 jours au maximum, sans que ces jours soient nécessairement consécutifs, à condition d'être à l'abri de la lumière.**

 **Évitez de** congeler PLEGRIDY ou de l'exposer à des températures élevées.

## MODE D'EMPLOI

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

#### PLEGRIDY<sup>MC</sup> (peg-interféron bêta-1a)

**solution injectable en auto-injecteur prérempli à usage unique, pour administration sous-cutanée**

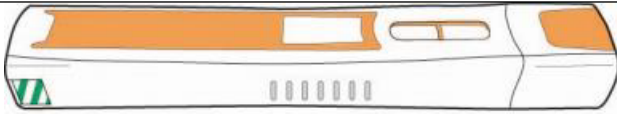
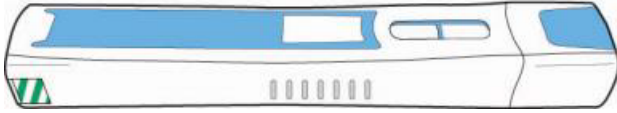
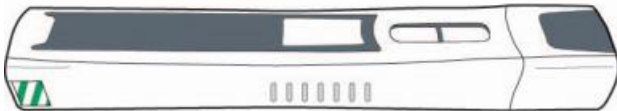
Lisez le mode d'emploi avant de commencer à utiliser PLEGRIDY et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient s'y trouver. Les renseignements présentés ici ne remplacent pas vos discussions avec votre médecin ou infirmière concernant votre état médical ou votre traitement.

#### Remarques :

- **Avant d'utiliser l'auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmière doit vous montrer comment préparer et effectuer correctement une injection de PLEGRIDY avec l'auto-injecteur prérempli.
- Si vous avez de la difficulté ou des questions, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI<sup>®</sup> au numéro sans frais 1 855 676-6300.
- L'auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY est destiné aux injections sous-cutanées seulement (sous la peau).
- Chaque auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- **Ne partagez** votre auto-injecteur de PLEGRIDY avec personne. En laissant une autre personne se servir de votre auto-injecteur, vous pourriez lui transmettre une infection ou cette personne pourrait vous transmettre une infection à son tour.
- **N'utilisez pas** plus d'un auto-injecteur prérempli par période de 14 jours (toutes les 2 semaines).
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY s'il a été échappé ou s'il est visiblement endommagé.

#### SCHÉMA POSOLOGIQUE

Choisissez l'auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY approprié dans l'emballage. La trousse de départ de PLEGRIDY en auto-injecteur prérempli contient le nécessaire pour vos deux premières injections afin d'augmenter la dose graduellement.

QUAND?	QUELLE DOSE?	QUELLE TROUSSE?
Jour 0* (63 microgrammes)	Première injection : 63 microgrammes, auto-injecteur orange	 <b>TROUSSE DE DÉPART</b>
Jour 14* (94 microgrammes)	Deuxième injection : 94 microgrammes, auto-injecteur bleu	
Jour 28* et toutes les 2 semaines par la suite (125 microgrammes)	Pleine dose : 125 microgrammes, auto-injecteur gris	<b>NÉCESSAIRE D'ADMINISTRATION</b> 

*\* N'utilisez pas plus d'un auto-injecteur prérempli par période de 14 jours (toutes les 2 semaines).*

### **SORTEZ LE PRODUIT DU RÉFRIGÉRATEUR**

Sortez du réfrigérateur 1 trousse PLEGRIDY et choisissez l'auto-injecteur approprié (la dose appropriée) dans l'emballage. Refermez la trousse et remettez-la au réfrigérateur après en avoir retiré l'auto-injecteur prérempli pour la première injection.

### **VÉRIFIEZ L'EMBALLAGE ET L'AUTO-INJECTEUR**

Vérifiez la date de péremption imprimée sur l'auto-injecteur de PLEGRIDY, sur la boîte de l'auto-injecteur et sur la boîte externe. N'utilisez pas l'auto-injecteur de PLEGRIDY au-delà de la date de péremption.

Laissez l'auto-injecteur se réchauffer à la température ambiante pendant 30 minutes avant d'injecter la dose de PLEGRIDY. Évitez d'utiliser des sources de chaleur externes, telles que l'eau chaude, pour réchauffer l'auto-injecteur de PLEGRIDY. À température ambiante, la solution est plus confortable à injecter.



**Matériel requis pour l'injection de PLEGRIDY :**

**1 auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY (voir Figure A)**

**Avant l'utilisation – Parties de l'auto-injecteur de PLEGRIDY (Figure A) :**

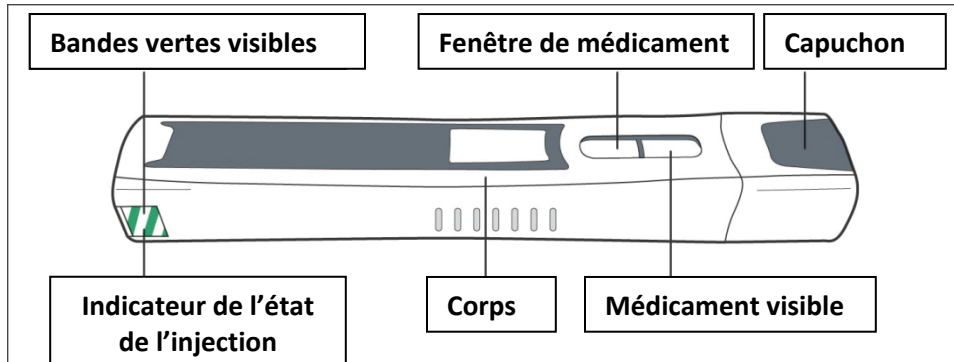
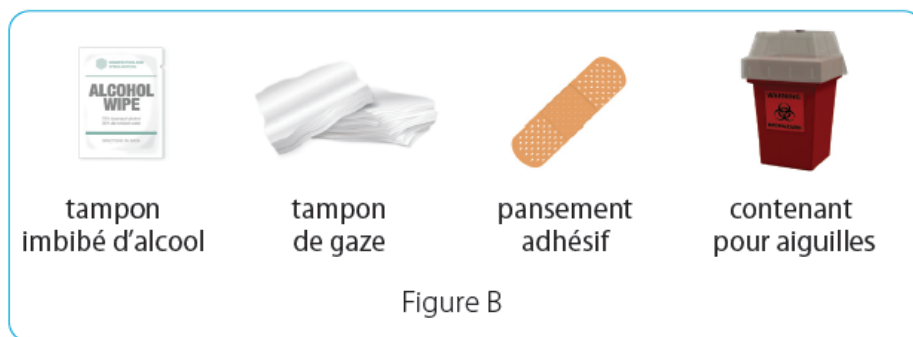


Figure A

**⚠ Attention – Ne retirez pas le capuchon jusqu'à ce que vous soyez sur le point d'effectuer l'injection. Si vous avez enlevé le capuchon, ne le remettez pas, car cela risque de bloquer le mécanisme du dispositif.**

**Autres fournitures non incluses dans l'emballage (voir Figure B) :**

- tampon imbibé d'alcool
- tampon de gaze
- pansement adhésif
- contenant à l'épreuve des perforations dans lequel jeter les auto-injecteurs usagés (voir « Mise au rebut de l'auto-injecteur prérempli de PLEGRIDY après usage » à la fin du présent mode d'emploi)



tampon imbibé d'alcool

tampon de gaze

pansement adhésif

contenant pour aiguilles

Figure B

## Préparation à l'injection

### Étape 1. Sortez l'auto-injecteur du réfrigérateur

- Sortez du réfrigérateur la trousse PLEGRIDY et choisissez l'auto-injecteur approprié (la dose appropriée) dans l'emballage.
- Refermez la trousse et remettez-la au réfrigérateur après en avoir retiré un auto-injecteur.
- Laissez l'auto-injecteur de PLEGRIDY se réchauffer à la température ambiante pendant au moins 30 minutes.**

**⚠ N'utilisez pas** de sources de chaleur externes comme l'eau chaude pour réchauffer l'auto-injecteur de PLEGRIDY.

### Étape 2. Rassemblez le matériel nécessaire et lavez-vous les mains

- Choisissez une surface de travail bien éclairée, propre et plane, comme une table. Rassemblez les fournitures dont vous aurez besoin pour effectuer ou recevoir l'injection.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon et séchez-les soigneusement.

### Étape 3. Vérifiez l'auto-injecteur de PLEGRIDY (Figure C)

- Vérifiez l'indicateur de l'état de l'injection sur l'auto-injecteur. Vous devriez y voir des bandes vertes.
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez la fenêtre laissant voir le médicament pour confirmer que le médicament PLEGRIDY est incolore.

- ⚠ N'utilisez pas** l'auto-injecteur si :
- Vous ne voyez pas de bandes vertes dans l'indicateur de l'état de l'injection.
  - La date de péremption est dépassée.
  - Le liquide est trouble ou contient des particules.

N.B. : Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans la fenêtre. Cela est normal et n'aura aucun effet sur la dose.

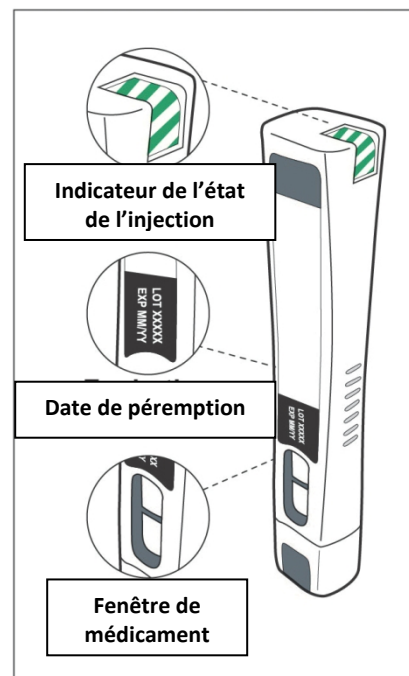


Figure C

**Étape 4. Choisissez et nettoyez le point d'injection**

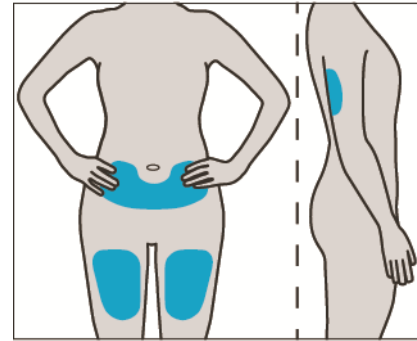
- a. Choisissez l'endroit où vous allez injecter le médicament, soit dans la cuisse, l'abdomen ou la face arrière du bras (*Figure D*).

**⚠ N'injectez pas** à un endroit du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ni à un endroit présentant des bleus, une cicatrice ou un tatouage.

- b. Nettoyez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.

**⚠ N'y retouchez pas** et ne soufflez pas sur cette région avant l'injection.

- c. Laissez le point d'injection sécher avant d'effectuer l'injection.



*Figure D*

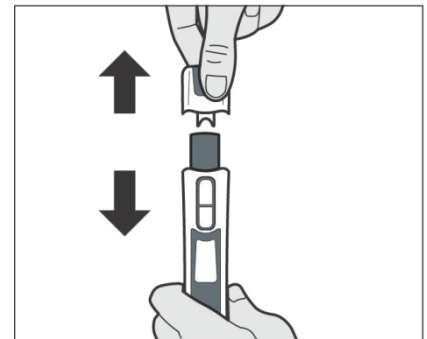
**L'injection :**

**Étape 5. Retirez le capuchon de l'auto-injecteur de PLEGRIDY**

- a. Retirez le capuchon tel qu'illustré et mettez-le de côté pour le jeter après l'injection (*Figure E*). L'auto-injecteur est prêt pour l'injection.

**⚠ Attention – Évitez de** toucher, de nettoyer ou de manipuler le protège-aiguille, car vous pourriez vous piquer ou bloquer le mécanisme de l'auto-injecteur.

**⚠ Attention – Ne remettez pas** le capuchon sur l'auto-injecteur, car cela risque de bloquer le mécanisme de l'auto-injecteur.



*Figure E*

### Étape 6. Effectuez l'injection

- a. Placez l'auto-injecteur au-dessus du point d'injection choisi. Assurez-vous d'être capable de voir les bandes vertes dans l'indicateur de l'état de l'injection (Figure F).

N.B. : Soyez tout à fait prêt(e) à injecter la dose avant d'exercer une pression sur le point d'injection avec l'auto-injecteur, car le protégé-aiguille s'enclenche dès que l'auto-injecteur est retiré du point d'injection.

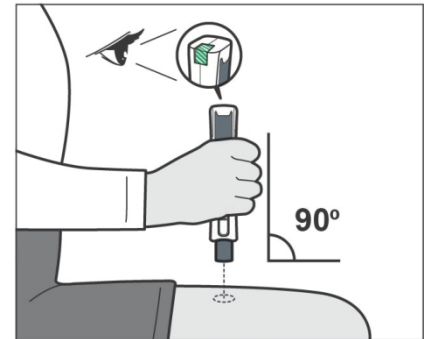


Figure F

- b. Exercez une pression sur le point d'injection avec l'auto-injecteur et maintenez cette pression jusqu'à ce que vous entendiez les clics (Figure G).

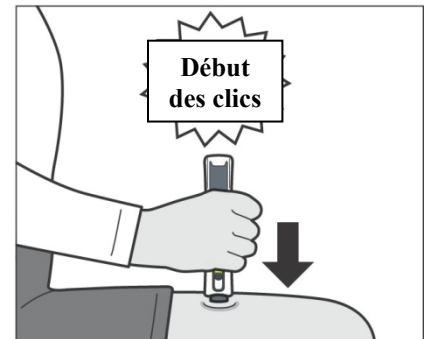


Figure G

- c. Continuez d'appuyer sur le point d'injection avec l'auto-injecteur jusqu'à ce que les clics cessent (Figure H).

**⚠ Ne retirez pas** l'auto-injecteur du point d'injection jusqu'à ce que les clics aient cessé et que la coche verte apparaisse dans l'indicateur de l'état de l'injection.

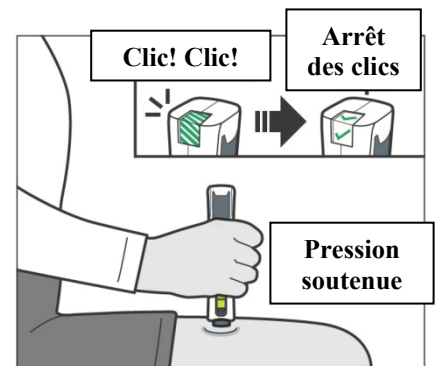
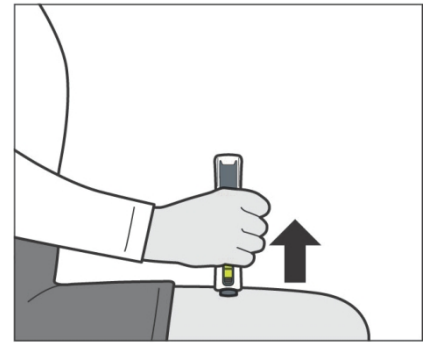


Figure H

Si vous n'entendez pas de clics ou que les coches vertes n'apparaissent pas dans l'indicateur de l'état de l'injection après que vous avez tenté d'injecter la dose, il se peut que le mécanisme de l'auto-injecteur soit bloqué. Le cas échéant, téléphonez à l'équipe du programme de soutien Biogen UNI® au numéro sans frais 1 855 676-6300.

**Étape 7. Retirez l'auto-injecteur de PLEGRIDY du point d'injection**

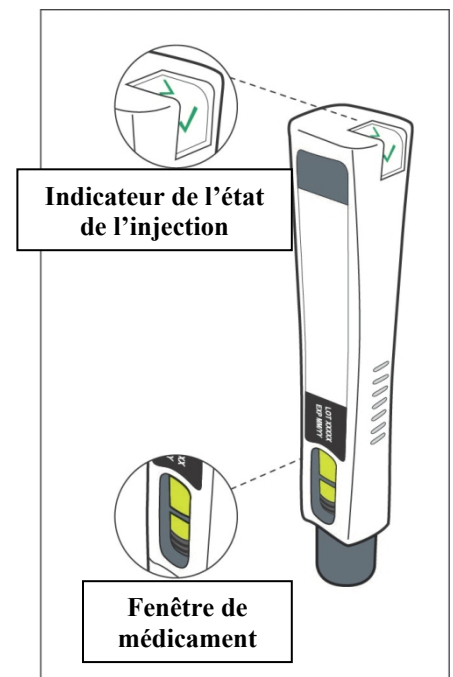
- a. Une fois que les clics auront cessé, retirez l'auto-injecteur du point d'injection. Le protège-aiguille s'allongera pour recouvrir l'aiguille et s'enclenchera (*Figure I*).



*Figure I*

**Étape 8. Confirmez l'administration de la dose complète de PLEGRIDY (*Figure J*)**

- a. Vérifiez l'indicateur de l'état de l'injection. Vous devriez y voir une coche verte.
- b. Vérifiez la fenêtre de médicament. Vous devriez y voir un piston jaune.



*Figure J*

## Après l'injection

Après l'utilisation – Parties de l'auto-injecteur de PLEGRIDY (Figure K) :

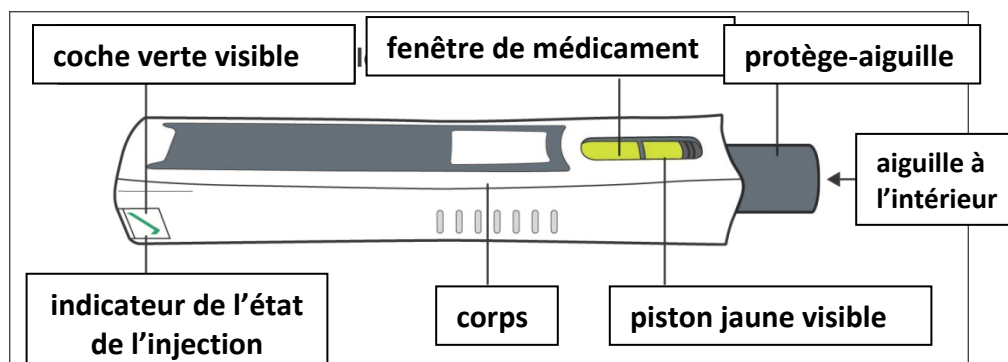


Figure K

N.B. : Une fois l'auto-injecteur retiré du point d'injection, le protège-aiguille s'enclenchera pour éviter les blessures. **Ne remettez pas** le capuchon.

### Étape 9. Mise au rebut de l'auto-injecteur de PLEGRIDY après usage

- Jetez les auto-injecteurs de PLEGRIDY usagés dans un contenant spécial et sécuritaire comme un contenant pour objets tranchants et pointus, ou selon les directives locales. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière la bonne façon de jeter le contenant.

**⚠ Ne jetez pas** les auto-injecteurs usagés ou le contenant dans les ordures ménagères à moins qu'il soit permis de le faire selon les directives locales.

**⚠ Ne remettez pas** le capuchon sur l'auto-injecteur de PLEGRIDY.

### Étape 10. Soins au point d'injection

- Si nécessaire, posez un tampon de gaze ou un pansement adhésif sur le point d'injection.

### Étape 11. Vérifiez le point d'injection

- Si nécessaire, posez un tampon de gaze ou un pansement adhésif sur le point d'injection.
- Si vous présentez une réaction cutanée qui persiste au bout de quelques jours, contactez votre médecin ou infirmière.


### Notez la date et l'endroit de l'injection

- N'oubliez pas d'inscrire la date et l'endroit de l'injection et changez de point d'injection d'une fois à l'autre.
- Évitez d'utiliser le même point d'injection deux fois de suite.

### Entreposage

- Il est recommandé d'entreposer PLEGRIDY au réfrigérateur à une température contrôlée de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F) dans l'emballage d'origine fermé pour le protéger de la lumière.

- Si nécessaire, PLEGRIDY peut être entreposé sans réfrigération, à une température maximale de 25 °C (jusqu'à 77 °F), pendant 30 jours au maximum.

 **Évitez de** congeler PLEGRIDY ou de l'exposer à des températures élevées.

**Pour en savoir davantage au sujet de PLEGRIDY :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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 disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.biogen.ca](http://www.biogen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 477-3462.

Le présent dépliant a été rédigé par Biogen Canada Inc.

| Dernière révision : 2024-04-01

© Biogen 2015. Tous droits réservés.