

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Glatiramyl 20 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 20 mg d'acétate de glatiramère*, équivalent à 18 mg de glatiramère base par seringue préremplie.

* L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques, comprenant quatre acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine, avec des limites de fraction molaire de respectivement 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 et 0,300-0,374, respectivement. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5 000 et 9 000 daltons. En raison de la complexité de sa composition, aucun polypeptide spécifié ne peut être totalement caractérisé, y compris en termes de séquence d'acides aminés bien que la composition finale de l'acétate de glatiramère ne soit pas entièrement aléatoire.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution transparente, incolore à légèrement jaune/brunâtre, exempte de particules visibles.

La solution injectable a un pH de 5,5-7,0 et une osmolarité d'environ 265 mOsmol/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'acétate de glatiramère est indiqué dans le traitement des formes récidivantes de sclérose en plaques (SEP) (voir rubrique 5.1 pour des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie).

L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans les cas de SEP progressive primaire ou secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement par l'acétate de glatiramère doit être supervisée par un médecin neurologue ou par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie) administré en injection sous-cutanée une fois par jour.

A l'heure actuelle, on ne sait pas pendant combien de temps il est nécessaire de traiter les patients.

La décision concernant le traitement sur le long terme doit être prise au cas par cas par le médecin traitant.

Sujets âgés

L'acétate de glatiramère n'a pas été spécifiquement étudié chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acétate de glatiramère chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Cependant, des données limitées ont été publiées indiquant que chez les adolescents de 12 à 18 ans recevant de l'acétate de glatiramère 20 mg chaque jour en sous-cutanée, le profil de sécurité est le même que chez les adultes.

Les informations disponibles sur l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez l'enfant de moins de 12 ans ne sont pas suffisantes pour proposer d'éventuelles recommandations. Il est donc déconseillé d'utiliser l'acétate de glatiramère dans cette population.

Mode d'administration

Glatiramyl 20 mg/ml est destiné à une utilisation sous-cutanée.

Les patients doivent être formés aux techniques d'auto-injection et bénéficier de la supervision d'un professionnel de la santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.

Un site différent doit être choisi pour chaque injection, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites d'auto-injection sont situés sur l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.

Le dispositif d'injection MyJect est disponible dans le cas où les patients souhaitent utiliser un dispositif d'injection pour faire leur injection. Le dispositif MyJect est destiné à être utilisé avec les seringues préremplies de Glatiramyl 20 mg/ml et n'a pas été testé avec d'autres seringues préremplies. Le dispositif MyJect doit être utilisé selon les instructions du fabricant.

4.3 Contre-indications

L'acétate de glatiramère est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active (acétate de glatiramère) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'acétate de glatiramère peut provoquer des réactions post-injection ainsi que des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8) :

Réactions post-injection

Le médecin traitant doit expliquer au patient que, dans les minutes qui suivent l'injection de l'acétate de glatiramère, une réaction comprenant au moins un des signes suivants peut survenir : vasodilatation (rougeurs), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie (voir rubrique 4.8). La majorité de ces symptômes sont de courte durée et disparaissent spontanément sans séquelles. En cas d'effet indésirable grave, le patient doit immédiatement arrêter son traitement par acétate de glatiramère et prendre contact avec son médecin ou un urgentiste. Un traitement symptomatique peut être instauré sur décision du médecin.

Il n'y a pas de données suggérant qu'un groupe particulier de patients soit plus spécialement à risque vis à vis de ces réactions. Néanmoins, la prudence est de mise lors de l'administration d'acétate de glatiramère à des patients présentant des troubles cardiaques. Ces patients doivent être régulièrement suivis pendant le traitement.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire peu de temps après l'administration d'acétate de glatiramère, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Des cas d'issue fatale ont été rapportés. Certains signes et symptômes peuvent être communs aux réactions anaphylactiques et aux réactions post-injection.

Tous les patients traités par [nom du produit] et leurs aidants doivent être informés des signes et symptômes spécifiques des réactions anaphylactiques et de la nécessité de recevoir des soins médicaux d'urgence en cas de survenue de ces symptômes (voir rubrique 4.8). En cas de réaction anaphylactique, le traitement par [nom du produit] doit être arrêté (voir rubrique 4.3)

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont pu être détectés dans le sérum de patients au cours du traitement chronique quotidien par acétate de glatiramère. Les concentrations maximales ont été atteintes après une durée moyenne de traitement de 3 à 4 mois, puis elles ont diminué et se sont stabilisées à un niveau légèrement supérieur à leur niveau de départ.

Les données ne suggèrent que ces anticorps anti-acétate de glatiramère aient un effet neutralisant ou qu'ils puissent altérer l'efficacité clinique de l'acétate de glatiramère.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la fonction rénale doit être surveillée pendant toute la durée du traitement par acétate de glatiramère. Bien qu'il n'existe pas de preuves d'un dépôt glomérulaire de complexes auto-immuns chez les patients, cette possibilité ne peut être totalement exclue.

De rares cas de lésion hépatique sévère ont été observés (notamment des cas d'hépatite avec jaunisse, d'insuffisance hépatique et, dans des cas isolés, de transplantation hépatique). La lésion hépatique est survenue quelques jours à quelques années après l'instauration du traitement par l'acétate de glatiramère. Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques sévères se sont résolues avec l'arrêt du traitement. Dans certains cas, ces réactions se sont produites dans un contexte de consommation d'alcool excessive, d'antécédents de lésion hépatique ou de lésion hépatique existante et d'utilisation de médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler tout signe de lésion hépatique et ils doivent recevoir pour instruction de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de lésion hépatique. En cas de lésion hépatique cliniquement significative, l'arrêt de l'acétate de glatiramère doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions entre l'acétate de glatiramère et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées de façon systématique.

Les observations issues des essais cliniques existants ainsi que des expériences post-commercialisation ne suggèrent pas d'interactions significatives de l'acétate de glatiramère avec des thérapies couramment utilisées chez les patients atteints de SEP, y compris l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une période allant jusqu'à 28 jours.

Les expériences *in vitro* suggèrent que l'acétate de glatiramère se lie fortement aux protéines plasmatiques du sang, mais qu'il n'est pas déplacé par la phénytoïne ni la carbamazépine, et qu'il ne déplace pas lui-même ces molécules. Néanmoins, l'acétate de glatiramère pouvant théoriquement altérer la répartition des substances liées aux protéines, l'utilisation concomitante de ce type de médicaments doit être étroitement surveillée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une quantité modérée de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n'indiquent aucune toxicité malformative ni aucune toxicité foetale ni néonatale.

Les études chez l'animal n'indiquent pas de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de Glatiramyl 20 mg/ml peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

Les propriétés physico-chimiques et la faible absorption orale suggèrent que l'exposition des nouveau-nés/nourrissons à l'acétate de glatiramère par le lait maternel est négligeable. Une étude rétrospective non interventionnelle portant sur 60 nourrissons allaités de mères exposées à l'acétate de glatiramère par rapport à 60 nourrissons allaités de mères non exposées à un traitement modificateur de la maladie et des données humaines post-commercialisation limitées n'ont montré aucun effet négatif de l'acétate de glatiramère.

Glatiramyl 20 mg/ml peut être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Dans tous les essais cliniques, les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, signalées par la majorité des patients recevant de l'acétate de glatiramère. Dans les études contrôlées, la proportion de patients ayant signalé ces réactions au moins une fois était plus élevée après le traitement par acétate de glatiramère (70 %) qu'après les injections de placebo (37 %). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment signalées pendant les essais cliniques et dans l'expérience post-commercialisation étaient : érythème, douleur, grosseur, prurit, œdème, inflammation, hypersensibilité et de rares cas de lipoatrophie et de nécrose cutanée.

Une réaction, associée avec au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (rougeurs), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie, a été décrite comme la Réaction Post-injection Immédiate (voir rubrique 4.4). Cette réaction peut se produire dans les minutes qui suivent l'injection d'acétate de glatiramère. Au moins une composante de cette Réaction Post-injection Immédiate a été rapportée, au moins une fois, par 31 % des patients sous acétate de glatiramère, par rapport à 13 % des patients sous placebo.

Les effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et l'expérience post-marketing sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les données issues des essais cliniques proviennent de quatre essais cliniques pivots en double aveugle, contrôlés par placebo, regroupant au total 512 patients traités par acétate de glatiramère et 509 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 36 mois. Trois essais concernant la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) ont inclus un total de 269 patients traités par acétate de glatiramère et 271 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 35 mois. Le quatrième essai mené chez des patients ayant présenté un premier épisode et déterminés comme étant à haut risque de développer une SEP cliniquement définie comptait 243 patients traités par acétate de glatiramère et 238 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 36 mois.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations | Infection, grippe | Bronchite, gastro-entérite, herpès simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale* | Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite | | |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | | Tumeur cutanée bénigne, tumeur | Cancer cutané | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Lymphadénopathie* | Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalie de morphologie des lymphocytes | | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité | Réaction anaphylactique | | |
| Affections endocriniennes | | | Goitre, hyperthyroïdie | | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|--------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Anorexie, prise de poids* | Intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, augmentation du sodium sanguin, diminution de la ferritine sérique | | |
| Affections psychiatriques | Anxiété*, dépression | Nervosité | Rêves anormaux, état confusionnel, humeur euphorique, hallucinations, hostilité, manie, troubles de la personnalité, tentative de suicide | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Dysgueusie, hypertonie, migraines, troubles de la parole, syncope, tremblements* | Syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, troubles moteurs, myoclonies, névrite, bloc neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf péronier, stupeur, anomalies du champ visuel | | |
| Affections oculaires | | Diplopie, troubles oculaires* | Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, blépharoptose, mydriase, atrophie optique | | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | Troubles auditifs | | | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Affections cardiaques | | Palpitations*, tachycardie* | Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique | | |
| Affections vasculaires | Vasodilatation* | | Varices | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée* | Toux, rhinite saisonnière | Apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, troubles pulmonaires, sensation d'étouffement | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées* | Troubles anorectaux, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements* | Colite, polype du colon, entérocolite, éructations, ulcère de l'œsophage, parodontite, hémorragie rectale, gonflement des glandes salivaires | | |
| Affections hépatobiliaires | | Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique | Cholélithiase, hépatomégalie | Hépatite toxique, lésion hépatique | Insuffisance hépatique# |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruption cutanée* | Ecchymoses, hyperhidrose, prurit, trouble cutané*, urticaire | Angio-œdème, dermatite de contact, érythème noueux, nodule cutané | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgies, dorsalgies* | Cervicalgies | Arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, arthrose | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Impériosité mictionnelle, pollakiurie, rétention urinaire | Hématurie, néphrolithiase, trouble des voies urinaires, anomalie urinaire | | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | Engorgement mammaire, trouble érectile, prolapsus génital, priapisme, trouble prostatique, anomalie du frottis cervicovaginal, trouble testiculaire, hémorragie vaginale, trouble vulvovaginal | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie, douleur thoracique*, réactions au site d'injection*§, douleur* | Frissons*, œdème du visage*, atrophie au site d'injection♣, réaction locale*, œdème périphérique, œdème, pyrexie | Kyste, gueule de bois, hypothermie, réaction immédiate après injection, inflammation, nécrose au site d'injection, troubles des muqueuses | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Syndrome post-vaccinal | | |

* Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe de traitement par acétate de glatiramère par rapport au groupe sous placebo. Les réactions indésirables sans * représentent une différence inférieure ou égale à 2 %.

§ Le terme 'Réactions au site d'injection' (types variés) comprend tous les événements indésirables survenant au site d'injection, sauf l'atrophie au site d'injection et la nécrose au site d'injection, présentés séparément dans le tableau.

♣ Inclut des termes liés à la lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

Quelques cas de transplantation hépatique ont été rapportés.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement ouverte a succédé à la période contrôlée contre placebo (voir rubrique 5.1). Aucune modification du profil de risque connu de l'acétate de glatiramère n'a été constatée pendant le suivi ouvert d'une durée allant jusqu'à 5 ans.

Description de certains effets indésirables

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire peu de temps après l'administration d'acétate de glatiramère, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Quelques cas de surdosage d'acétate de glatiramère (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été signalés. Ces cas n'étaient associés à aucun autre effet indésirable que ceux mentionnés dans la rubrique 4.8.

Gestion

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et un traitement symptomatique et de soutien adapté doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulants, autres immunostimulants

Code ATC : L03AX13

Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel l'acétate de glatiramère exerce ses effets thérapeutiques chez une sclérose en plaques récurrente n'est pas encore complètement élucidé, mais il est présumé qu'il agit en modifiant les processus immunologiques. Des études sur des animaux et des patients atteints de SEP suggèrent que l'acétate de glatiramère agit sur les cellules immunitaires innées, y compris les monocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes B, qui à leur tour modulent les fonctions adaptatives ou les cellules B et T, induisant une sécrétion de cytokine anti-inflammatoire et régulatrice. On ne sait pas si l'effet thérapeutique est médié par les effets cellulaires décrits ci-dessus, parce que la physiopathologie de la SEP n'est que partiellement comprise.

Efficacité et sécurité cliniques

SEP récurrente-rémittente :

Au total, 269 patients ont été traités avec de l'acétate de glatiramère au cours de 3 essais contrôlés. Le premier essai était une étude sur 2 ans ayant inclus 50 patients (acétate de glatiramère n=25, placebo n=25) ayant un diagnostic de SEP récurrente-rémittente d'après les critères en vigueur à ce moment-là, et ayant eu au moins 2 poussées de troubles neurologiques (exacerbations) au cours des 2 années précédentes. La deuxième étude a appliqué les mêmes critères d'inclusion pour un

total de 251 patients traités pendant une durée allant jusqu'à 35 mois (acétate de glatiramère n=125, placebo n=126). La troisième étude s'est déroulée sur 9 mois et a inclus 239 patients (acétate de glatiramère n=119, placebo n=120), avec des critères d'inclusion similaires à ceux des première et deuxième études, auxquels a été ajouté le critère indiquant que les patients devaient présenter au moins une lésion rehaussée au gadolinium sur l'IRM réalisée au moment de la sélection.

Dans les essais cliniques sur des patients atteints de SEP ayant reçu de l'acétate de glatiramère, une diminution significative du nombre de poussées a été constatée par rapport au placebo.

Dans la plus grande étude contrôlée, le taux de poussée a été réduit de 32 %, passant ainsi de 1,98 sous placebo à 1,34 sous acétate de glatiramère.

Les données d'exposition jusqu'à 12 ans sont disponibles chez 103 patients traités par acétate de glatiramère.

L'acétate de glatiramère a également montré des effets bénéfiques sur les paramètres IRM liés à une SEP récurrente-rémittente par rapport au placebo.

Acétate de glatiramère 20 mg/ml : Dans l'étude contrôlée 9001/9001E, qui a inclus 251 patients, suivis pendant 35 mois (incluant une extension en phase aveugle 9001E de l'étude 9001), le pourcentage cumulé de patients ayant développé une progression de l'invalidité confirmée à 3 mois était de 29,4% pour le placebo et de 23,2% pour les patients traités par l'acétate de glatiramère (p = 0,199).

Les données ne montrent pas que le traitement par acétate de glatiramère a un effet sur la durée ou l'intensité des poussées.

Actuellement, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints d'une forme progressive primaire ou secondaire de la maladie.

Événement clinique isolé suggérant une SEP :

Une étude contrôlée contre placebo impliquant 481 patients (acétate de glatiramère n=243, placebo n=238) a été menée chez des patients ayant eu une manifestation neurologique unifocale isolée bien définie et présentant des caractéristiques à l'IRM suggérant fortement une SEP (au moins 2 lésions cérébrales sur l'IRM en pondération T2 de plus de 6 mm de diamètre). Toute autre maladie que la SEP pouvant mieux expliquer les signes et symptômes du patient devait être exclue. Une phase de traitement ouverte a succédé à la période contrôlée contre placebo : les patients ayant présenté des symptômes de SEP ou ayant été asymptomatiques pendant trois ans, quel que soit l'événement survenu en premier, ont été assignés au traitement par médicament actif en phase ouverte pendant une période supplémentaire de 2 ans, sans dépasser une durée de traitement totale maximale de 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés vers le groupe acétate de glatiramère, 198 ont poursuivi ce même traitement en phase ouverte. Sur les 238 patients initialement randomisés vers le groupe placebo, 211 ont basculé sur le traitement par acétate de glatiramère en phase ouverte.

Au cours de la période contrôlée contre placebo, qui pouvait atteindre jusqu'à trois ans, l'acétate de glatiramère a retardé la progression depuis le premier événement clinique jusqu'à la SEP cliniquement définie selon les critères de Poser de manière statistiquement et cliniquement significative, correspondant à une réduction du risque de 45 % (hazard ratio = 0,55 ; IC 95 % [0,40 ; 0,77], valeur de p=0,0005). La proportion de patients passés au stade de SEP cliniquement définie était de 43 % dans le groupe

placebo et de 25 % dans le groupe acétate de glatiramère.

L'effet bénéfique du traitement par acétate de glatiramère par rapport au placebo a également été démontré pour 2 critères d'évaluation secondaires à l'IRM, à savoir le nombre de nouvelles lésions T2 et le volume des lésions T2.

Les analyses de sous-groupe *post-hoc* ont été réalisées chez des patients présentant des caractéristiques initiales variées afin d'identifier une population à haut risque de développer une seconde poussée. Chez les patients dont l'IRM initiale montrait au moins une lésion T1 rehaussée au gadolinium et 9 lésions T2 ou plus, la conversion à la SEP cliniquement définie était évidente chez 50 % des sujets sous placebo par rapport à 28 % des sujets sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Pour les sujets présentant au moins 9 lésions T2 à l'inclusion, la conversion à la SEP cliniquement définie était évidente pour 45 % des sujets sous placebo contre 26 % des sujets sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Toutefois, l'impact du traitement précoce par acétate de glatiramère sur l'évolution à long terme de la maladie est inconnu, même dans ces sous-groupes à haut risque, car l'étude était conçue en priorité pour évaluer le délai avant le second événement. Dans tous les cas, le traitement ne doit être envisagé que chez les patients classés à haut risque.

L'effet présenté dans la phase contrôlée contre placebo s'est maintenu au cours de la période de suivi à long terme, allant jusqu'à 5 ans. Le délai d'évolution entre le premier événement clinique et la SEP cliniquement définie a été prolongé en cas de traitement précoce par acétate de glatiramère, par rapport au traitement retardé, avec l'obtention d'une réduction du risque de 41 % pour le traitement précoce par rapport au traitement retardé (hazard ratio = 0,59 ; IC 95 % [0,44 ; 0,80], valeur de $p = 0,0005$). La proportion de sujets du groupe de traitement retardé dont la maladie a évolué était plus élevée (49,6 %) que dans le groupe de traitement précoce (32,9 %).

Un effet systématique en faveur du traitement précoce par rapport au traitement retardé a été constaté lors de l'analyse du nombre cumulé de lésions en fin de chaque année, pour les nouvelles lésions T1 rehaussées au gadolinium (réduction de 54 % ; $p < 0,0001$), les nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; $p < 0,0001$) et les nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 52 % ; $p < 0,0001$). Un effet de réduction en faveur du traitement précoce par rapport au traitement retardé a également été observé pour le nombre total de nouvelles lésions T1 rehaussées au gadolinium (réduction de 46 % ; $p = 0,001$), pour le volume des lésions T1 rehaussées au gadolinium (différence moyenne de -0,06 ml ; $p < 0,001$) ainsi que pour le nombre total de nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 46 % ; $p < 0,001$) mesurées sur toute la période de l'étude.

Aucune différence sensible entre les cohortes à traitement précoce et traitement retardé n'a été observée, ni pour le volume des lésions T1 hypo-intenses, ni pour l'atrophie cérébrale sur 5 ans. Toutefois, l'analyse de l'atrophie cérébrale lors de la dernière valeur observée (ajustée à l'exposition au traitement) a montré une réduction en faveur du traitement précoce par acétate de glatiramère (la variation moyenne du pourcentage de volume cérébral était de 0,28 % ; $p = 0,0209$).

Glatiramyl 20 mg/ml est un médicament hybride. Des informations détaillées sont disponibles dans le catalogue MRI : sur <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent que l'administration sous-cutanée de l'acétate de glatiramère entraîne l'absorption rapide de la substance active

et qu'une majeure partie de la dose est rapidement dégradée en plus petits fragments dès le tissu sous-cutané.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études pharmacologiques de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, toxicité des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autre que ceux inclus dans les autres rubriques de ce RCP. En raison du manque de données pharmacocinétiques chez l'homme, il est impossible d'établir des marges d'exposition entre l'homme et l'animal.

Un dépôt de complexe immun au niveau des glomérules rénaux a été signalé dans un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Au cours d'une étude de 2 années sur le rat, aucun signe de dépôt de complexe immun dans les glomérules du rein n'a été constaté.

Un choc anaphylactique a été signalé après administration à des animaux sensibilisés (cobayes ou souris). On ignore la pertinence de ces observations chez l'être humain.

Une toxicité au site d'injection a été fréquemment signalée après l'administration de doses répétées chez l'animal.

Chez les rats, une diminution légère mais statistiquement significative du gain de poids chez la progéniture des mères traitées pendant la grossesse et tout au long de l'allaitement a été observée à des doses sous-cutanées ≥ 6 mg/kg/jour (2,83 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte de 60 kg, basé sur mg/m²), par rapport au contrôle. Aucun autre effet significatif sur la croissance et le développement comportemental de la progéniture n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

S'il est impossible de conserver les seringues préremplies au réfrigérateur, elles peuvent

être conservées à température ambiante (15°C à 25°C), une fois, pendant un mois maximum. A l'issue de cette période d'un mois, si elles n'ont pas été utilisées et qu'elles sont toujours dans leur emballage d'origine, elles doivent à nouveau être conservées au réfrigérateur (2°C à 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le dispositif de fermeture du contenant se compose d'un cylindre de seringue à usage unique en verre avec aiguille intégrée. Un bouchon en caoutchouc (bromobutyle de type 1) est intégré dans le cylindre pour la fermeture et fait fonction de piston durant l'injection. Une tige mobile est vissée dans le bouchon en caoutchouc. L'aiguille est recouverte d'une gaine.

Le volume de solution dans la seringue est de 1,0 ml.

7, 28, 30, 90 (3x30) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Exclusivement à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
1560 Hoeilaart
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE497386

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mai 2016
Date de dernier renouvellement : 08 décembre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2024
Date d'approbation du texte : 12/2024