

GLITAXON 20 MG/ML

Acétate de glatiramère

Boite de 2 seringues pré-remplies

Résumé des Caractéristiques du Produit

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLITAXON 20 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

- Pour une seringue pré-remplie de 1 ml:

Acétate de Glatiramère20 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1- Indications thérapeutiques

GLITAXON est indiqué pour le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques (SEP) (voir dans la rubrique 5.1 du RCP pour les informations importantes concernant la population chez laquelle l'efficacité a été établie).

GLITAXON n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

4.2- Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement par GLITAXON doit être supervisée par un neurologue ou un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de GLITAXON 20 mg/ml) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour.

En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.

La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin traitant (neurologue ou médecin expérimenté dans le traitement de la SEP).

Population pédiatrique

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

Il n'a pas été réalisé d'études cliniques chez les enfants ou adolescents avec GLITAXON.

Cependant, des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans traité par 20 mg de GLITAXON par voie sous-cutanée tous les jours est comparable à celui observé chez l'adulte. L'information disponible sur l'utilisation de GLITAXON chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. GLITAXON ne doit donc pas être utilisé dans cette population.

Patients âgés: GLITAXON n'a pas été étudié spécifiquement chez le patient âgé.

Patients ayant une insuffisance rénale: GLITAXON n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

GLITAXON doit être administré par voie sous-cutanée.

Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par 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 pour l'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses

4.3- Contre-indications

GLITAXON est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

4.4- Mise en garde spéciales et précaution d'emploi

GLITAXON doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. GLITAXON ne peut pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

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

Le médecin traitant doit expliquer au patient que, dans les minutes qui suivent l'injection de GLITAXON, une réaction comprenant au moins un des signes suivants peut survenir :

vasodilatation (rougeurs), douleur dans la poitrine, dyspnée, palpitations ou tachycardie. La majorité de ces symptômes est de courte durée et disparaît spontanément sans la moindre séquelle. Si un effet indésirable grave est observé, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par GLITAXON et contacter son

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique peut être instauré selon l'avis 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. Cependant, la prudence est requise lorsqu'on administre GLITAXON à des patients ayant des troubles cardiaques préexistants. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions anaphylactoïdes ou allergiques ont été rarement rapportées. Des réactions d'hypersensibilité graves (tels bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent survenir rarement. Si ces réactions sont sévères, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par GLITAXON devra être suspendu.

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients sous traitement journalier chronique par GLITAXON. Le taux maximal d'anticorps a été atteint en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ce taux a décru et s'est stabilisé à un niveau légèrement supérieur à sa valeur de base.

Il n'y a pas de données suggérant que ces anticorps anti-acétate de glatiramère soient de type neutralisant ou que leur production puisse altérer l'efficacité clinique de GLITAXON.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée pendant qu'ils sont traités par GLITAXON. Bien qu'il n'y ait pas d'évidence de dépôt glomérulaire de complexes immuns chez les patients, la possibilité ne peut en être exclue.

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

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

Il n'y a pas de données sur une interaction avec l'interféron bêta.

Une augmentation de l'incidence des réactions au site d'injection a été observée chez les patients traités par GLITAXON recevant simultanément des corticostéroïdes.

Les données disponibles in vitro, suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais n'est pas déplacé par, et ne déplace pas, la phénytoïne ou la carbamazépine. Néanmoins, dans la mesure où GLITAXON possède, théoriquement, la capacité d'affecter la distribution des molécules se liant aux protéines plasmatiques, la coprescription de telles substances doit se faire sous stricte surveillance.

4.6- Grossesse et allaitement:

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données actuelles sur les femmes enceintes n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de l'acétate de glatiramère pour le fœtus ou le nouveau-né. A ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de GLITAXON

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

pendant la grossesse hormis dans les cas où le risque encouru par la mère est supérieur à celui encouru par le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'acétate de glatiramère ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez le rat, aucun effet significatif sur la progéniture n'a été observé, à l'exception d'une légère réduction du gain pondéral chez la progéniture des femelles traitées pendant la grossesse et tout au long de l'allaitement (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par GLITAXON, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8- Effets indésirables :

Dans toutes les études cliniques, les réactions aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquents et ont été rapportées par une majorité de patients traités par l'acétate de glatiramère. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo (70 % *versus* 37 %). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées dans les études cliniques et depuis la commercialisation étaient : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation, hypersensibilité et de rares cas de lipoatrophie et de nécrose cutanée.

Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie (voir rubrique 4.4). Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de l'acétate de glatiramère. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté au moins une fois par 31 % des patients recevant l'acétate de glatiramère comparé à 13 % dans le groupe placebo.

Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par l'acétate de glatiramère que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau ci-après. Ces résultats sont issus de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu l'acétate de glatiramère et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP de type récurrente/rémittente (SEPRR) ont inclus un total de 269 patients traités par l'acétate de glatiramère et 271 patients ayant reçu le placebo, pendant une durée allant jusqu'à 35 mois. Le quatrième essai, réalisé chez des patients qui avaient présenté un premier évènement clinique et qui étaient considérés

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par l'acétate de glatiramère et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Infections et infestations	Infection, grippe	Bronchite, gastro-entérite, infection à Herpès Simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale*	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Tumeur cutanée bénigne, tumeur	Cancer cutané.
Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie*	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopenie, anomalies morphologiques des lymphocytes
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Goitre, hyperthyroïdie
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, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie, hypertonie, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements*	Syndrome du canal carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel
Affections oculaires		Diplopie, affection oculaire*	Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Affection de l'oreille	
Affections cardiaques		Palpitations*, tachycardie*	Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique
Affections vasculaires	Vasodilatation*		Varice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Toux, rhinite saisonnière	Apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, affection pulmonaire, sensation d'étouffement
Affections gastro-intestinales	Nausées*	Affection ano-rectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements*	Colite, polype du colon, entérocolite, éructation, ulcère œsophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests hépatiques	Cholélithiase, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*	Ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée*, urticaire	Angioedème, dermite de contact, érythème noueux, nodule cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie*	Cervicalgie	Arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, ostéoarthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Impériosité mictionnelle, pollakiurie, rétention urinaire	Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Avortement
Affections des organes de reproduction et du sein			Engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis cervical anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, douleur thoracique*, réactions au site d'injection*§, douleur*	Frissons*, œdème de la face*, atrophie au site d'injection♣, réaction locale*, œdème périphérique, œdème, fièvre	Kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Syndrome post-vaccinal

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

* Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo. La différence d'incidence des effets indésirables sans le symbole * est inférieure ou égale à 2 % entre le groupe traité par l'acétate de glatiramère et le groupe placebo.

§ Le terme « réactions au site d'injection » (différents types) reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection, à l'exception de l'atrophie au site d'injection et de la nécrose au site d'injection, qui sont présentées séparément dans le tableau.

♣ Comprend des termes qui correspondent à une lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

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

Les réactions suivantes ont été rapportées chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par l'acétate de glatiramère dans des études cliniques non contrôlées et depuis la commercialisation : réaction d'hypersensibilité (incluant de rares cas d'anaphylaxie, > 1/10000, < 1/1000).

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 le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance CNPV.

4.9- Surdosage

Quelques cas de surdosage avec GLITAXON (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été rapportés. Ces cas n'ont été associés à aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés sous la rubrique « Effets indésirables ».

En cas de surdosage, le patient doit être suivi et un traitement symptomatique et de soutien approprié sera instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Groupe pharmacothérapeutique: antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunostimulants, Code ATC: L03AX13.

Mécanisme d'action

Le(s) mécanisme(s) d'action de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP n'est (ne sont) pas entièrement élucidé(s). On suppose cependant, que l'acétate de glatiramère exercerait un effet modulateur sur les processus immunologiques, que l'on considère aujourd'hui comme étant responsables de la pathogenèse de la SEP. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études menées pour explorer la

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

pathogénèse de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Cette affection qui peut être provoquée chez plusieurs espèces animales par immunisation contre des substances issues du système nerveux central contenant de la myéline, est souvent utilisée comme modèle animal expérimental de la SEP. Les études chez l'animal et chez les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration d'acétate de glatiramère induit et active des lymphocytes T supprimeurs spécifiques en périphérie.

Efficacité et sécurité clinique

SEP-RR :

Un total de 269 patients ont été traités par l'acétate de glatiramère dans trois études cliniques contrôlées. La première était une étude d'une durée de deux ans chez 50 patients (acétate de glatiramère n = 25, placebo n = 25) chez qui on a diagnostiqué une SEP récurrente/rémittente selon les critères standards de l'époque avec au moins deux poussées de troubles neurologiques (exacerbation) au cours des deux années précédentes. La deuxième étude a utilisé les mêmes critères d'inclusion et comprenait 251 patients traités durant une période allant jusqu'à 35 mois (acétate de glatiramère n = 125, placebo n = 126). La troisième, une étude de 9 mois chez 239 patients (acétate de glatiramère n = 119, placebo n = 120) avait les mêmes critères d'inclusion que les deux premières études avec le critère supplémentaire suivant : les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée au gadolinium sur l'IRM de screening.

Dans les essais cliniques chez les patients présentant une SEP et recevant de l'acétate de glatiramère, une réduction significative du nombre de rechutes, comparativement au groupe sous placebo, a été observée.

Dans la plus grande étude contrôlée, le taux de rechutes était réduit de 32 % ; il était de 1,98 dans le groupe sous placebo par rapport à 1,34 dans le groupe sous acétate de glatiramère.

Des données d'exposition au produit pendant une période allant jusqu'à 12 ans chez 103 patients traités par l'acétate de glatiramère sont disponibles.

L'acétate de glatiramère a également montré des effets bénéfiques par rapport au placebo sur les paramètres IRM validés dans le cadre d'une SEP récurrente/rémittente.

L'acétate de glatiramère n'a pas d'effet bénéfique sur la progression du handicap chez les patients ayant une SEP récurrente/rémittente.

Aucune donnée ne montre que le traitement par l'acétate de glatiramère a un effet sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'y a pas de données en faveur de l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme primaire, ou secondairement progressive.

Événement clinique unique suggérant une SEP :

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

Un essai clinique contrôlé sous placebo incluant 481 patients (acétate de glatiramère n = 243, placebo n = 238) ayant présenté un événement clinique isolé bien défini avec une manifestation neurologique monofocal et des résultats d'IRM hautement évocateurs d'une SEP (au moins deux lésions cérébrales supérieures à 6 mm de diamètre sur l'IRM en T2). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue.

La phase contrôlée sous placebo a été suivie d'une phase de traitement en ouvert. Les patients ayant présenté des symptômes de SEP ou qui sont restés asymptomatiques pendant trois ans, quel que soit l'événement survenu en premier, ont été assignés au traitement médicamenteux actif au cours d'une phase d'extension en ouvert d'une durée supplémentaire de deux ans, soit une durée totale de traitement de maximum 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés pour recevoir l'acétate de glatiramère, 198 ont poursuivi le traitement par l'acétate de glatiramère pendant la phase en ouvert. Sur les 238 patients initialement randomisés pour recevoir le placebo, 211 sont passés au traitement par l'acétate de glatiramère pendant la phase en ouvert.

Au cours de la phase contrôlée sous placebo d'une durée maximum de 3 ans, l'acétate de glatiramère a retardé la progression du premier événement clinique vers la sclérose en plaques cliniquement définie (SEP-CD) 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-p = 0,0005). La proportion de patients ayant évolué vers une SEP-CD était de 43 % dans le groupe placebo et de 25 % dans le groupe de l'acétate de glatiramère.

L'effet favorable du traitement par l'acétate de glatiramère par rapport au placebo a également été démontré pour deux critères d'évaluation secondaires à l'IRM, c'est-à-dire, le nombre de nouvelles lésions en T2 et le volume des lésions en T2.

Des analyses *post-hoc* en sous-groupes ont été réalisées chez des patients avec différentes caractéristiques de base, afin d'identifier la population présentant un risque élevé de développer une deuxième poussée. Chez les patients présentant à l'IRM initiale au moins une lésion de réhaussement au gadolinium en T1 et 9 lésions ou plus en T2, la progression vers la SEP-CD a été avérée chez 50 % des patients sous placebo contre 28 % pour les patients sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Chez les sujets avec 9 lésions initiales ou plus en T2, la progression vers la SEP-CD a été avérée chez 45 % des patients sous placebo contre 26 % sous acétate de glatiramère en 2,4 ans. Cependant, l'impact du traitement précoce par l'acétate de glatiramère sur l'évolution de la maladie à long-terme n'est pas connu, même dans ces sous-groupes à haut risque, car l'étude a été principalement conçue pour évaluer le moment de survenue du deuxième événement. Dans tous les cas, le traitement doit être uniquement envisagé chez les patients considérés à haut risque.

L'effet observé pendant la phase contrôlée sous placebo s'est maintenu pendant la période de suivi à long terme allant jusqu'à 5 ans. Le délai de progression entre l'observation de la première manifestation clinique et une sclérose en plaques cliniquement définie (SEP-CD) était prolongé chez les patients ayant reçu un

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

traitement précoce par l'acétate de glatiramère, en comparaison avec les patients traités tardivement par l'acétate de glatiramère, avec une réduction de risque de 41 % pour le traitement précoce par rapport au traitement plus tardif (Hazard Ratio = 0,59 ; IC à 95 % [0,44 ; 0,80], valeur $p=0,0005$). La proportion des sujets du groupe « traitement plus tardif » ayant présenté une progression était plus élevée (49,6 %), en comparaison avec ceux du groupe « traitement précoce » (32,9 %).

Un effet constant sur le nombre annualisé des lésions en faveur du traitement précoce par rapport au traitement plus tardif a été observé au cours de la durée totale de l'étude, celui des nouvelles lésions T1 rehaussées par Gd (réduction de 54 % ; $p<0,0001$), celui des nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; $p<0,0001$) et des nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 52 % ; $p<0,0001$). Un effet de réduction en faveur du traitement précoce par rapport au traitement plus tardif a également été observé pour le nombre total de nouvelles lésions T1 rehaussées par Gd (réduction de 46 % ; $p=0,001$), pour le volume des lésions T1 rehaussées par Gd (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 pendant toute la durée de l'étude.

Aucune différence significative n'a été observée entre les cohortes de traitement précoce et plus tardif au niveau du volume des lésions T1 hypo-intenses ou de l'atrophie cérébrale sur une période de 5 ans. Néanmoins, l'analyse de l'atrophie cérébrale au moyen de la dernière valeur observée (ajustée en fonction de l'exposition au traitement) a mis en évidence une réduction en faveur du traitement précoce par l'acétate de glatiramère (la variation moyenne du pourcentage de volume cérébral était de 0,28 % ; $p=0,0209$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques provenant des études pharmacologiques de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité, et toxicité des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, autre que ceux inclus dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Par manque de données pharmacocinétiques chez l'homme, des marges d'exposition entre l'homme et l'animal ne peuvent pas être établies.

Un dépôt de complexe immun dans les glomérules des reins a été rapporté dans un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude de 2 ans chez le rat, aucune indication de dépôt de complexe immun dans les glomérules des reins n'a été observée.

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

Une anaphylaxie a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue.

Une toxicité au site d'injection après administration répétée chez l'animal a été fréquemment rapportée.

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1- Liste des excipients :

Mannitol

Eau pour préparations injectables

6.2 – Incompatibilité

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

6.3- Durée de conservation

24 mois

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.

Si les seringues préremplies ne peuvent être conservées au réfrigérateur, elles peuvent être conservées entre 15°C et 25°C, une seule fois, jusqu'à 1 mois maximum.

Après cette période de 1 mois, si les seringues préremplies d'acétate de glatiramère n'ont pas été utilisées et sont toujours dans leur emballage d'origine, elles doivent être remises au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5- Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Seringue pré-remplie (verre de type I transparent) de 1 ml.

GLITAXON est disponible en boîtes de 2 seringues pré-remplies de 1 ml de solution injectable.

6.6- Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Seulement pour usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément, à la réglementation en vigueur.

GLITAXON 20 MG/ML

Glatiramère acétate

Boite de 2 seringues pré-remplies

7- TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ET FABRICANT:

Les Laboratoires MédiS.

Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie

Tel : +216 72 235 006 / Fax : +216 72 235 016

E-mail : contact@labomedis.com

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

9233731H

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

14 Mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE DELIVRANCE

Tableau A (liste I)