

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

**COPAXONE® 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie**  
(acétate de glatiramère).

### DENOMINATION

COPAXONE® 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

### COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Glatiramère base 18 mg, sous forme d'acétate de glatiramère\* 20 mg, pour une seringue préremplie.

\*L'acétate de glatiramère est l'acétate d'un polypeptide synthétique composé de 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine avec une fraction molaire moyenne de respectivement 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 et 0,300-0,374. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5 000 et 9 000 daltons. Les séquences en acides aminés sont non définies et aléatoires.

Excipients : Mannitol, eau pour préparations injectables.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques :

L'acétate de glatiramère est indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seuls) atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussée de type récurrente/rémittente caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes.

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.

L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de SEP.

#### Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de 1 ml) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour (voir rubrique « Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation »).

L'initiation et le renouvellement du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être réalisés sous la surveillance d'un neurologue. 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.

CTJ : 32,30 euro.

**Utilisation chez l'enfant :** l'acétate de glatiramère ne peut être recommandé chez des patients âgés de moins de 18 ans car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

**Utilisation chez le sujet âgé :** l'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez le sujet âgé.

**Utilisation chez l'insuffisant rénal :** l'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. La première injection doit être réalisée sous la surveillance, pendant au moins 30 minutes, d'un personnel de santé. Un site d'injection différent doit être choisi chaque jour, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.

### **Contre-indications :**

L'acétate de glatiramère est contre-indiqué chez les patients avec antécédents d'hypersensibilité à l'acétate de glatiramère ou aux autres composants du produit.

### **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :**

Du fait de la conception du produit et de son mode de préparation, il existe une variabilité potentielle importante dans sa composition qui pourrait également entraîner une variabilité sur le plan de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. Il est donc recommandé d'être particulièrement vigilant sur l'apparition d'éventuels effets indésirables.

L'acétate de glatiramère doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration et le suivi du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être effectués par un médecin neurologue.

Le médecin traitant doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de l'acétate de glatiramère, une réaction transitoire peut survenir associée à au moins l'un des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément sans autre séquelle. Si un effet indésirable sévère est observé, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par l'acétate de glatiramère et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Il conviendra d'instaurer un traitement symptomatique adapté.

Les patients à risque de telles réactions n'ont pu être identifiés. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre l'acétate de glatiramère à des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactoides) ou allergiques (telles que bronchospasme ou urticaire) ont été rarement rapportées.

Dans le cas de réactions graves, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par l'acétate de glatiramère devra être suspendu.

Des augmentations de transaminases ont été observées avec ce produit, il conviendra donc d'être vigilant et de contrôler les transaminases au décours du traitement (voir rubrique « Effets indésirables »).

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités par COPAXONE 20 mg/ml. Un taux maximal d'anticorps a été observé sous traitement, après 3 à 4 mois en moyenne, puis ce taux a diminué et s'est stabilisé à un niveau légèrement supérieur par rapport à la valeur initiale.

Les études disponibles ne permettent pas de savoir si ces anticorps anti-acétate de glatiramère sont de type neutralisant ou si leur présence pourrait altérer l'efficacité clinique de l'acétate de glatiramère.

En l'absence d'étude comparative directe de méthodologie adaptée, l'efficacité de l'acétate de glatiramère n'a pas été située par rapport à celle des interférons bêta.

Cependant, et contrairement aux interférons bêta, l'efficacité de COPAXONE, dans la SEP de type récurrente/rémittente, n'a pas été démontrée sur la progression du handicap sur 2 ans, ni sur la gravité des poussées.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée tant qu'ils sont traités par l'acétate de glatiramère. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, la possibilité ne peut en être exclue.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Aucune étude d'interactions n'a été menée.

Il n'y a pas de données sur une éventuelle interaction avec les interférons bêta. En l'absence de données cliniques, l'association n'est pas recommandée. Une augmentation de l'incidence des réactions aux sites d'injection a été observée chez les patients traités par l'acétate de glatiramère recevant simultanément des corticostéroïdes.

### **Grossesse et allaitement :**

- **Grossesse** : Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'acétate de glatiramère lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de l'acétate de glatiramère est déconseillée pendant la grossesse.

- **Allaitement** : En raison de l'absence de données de passage de COPAXONE dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement.

### **Effets indésirables :**

Dans toutes les études cliniques, des réactions aux sites d'injection ont été fréquemment observées et ont été rapportées par la grande majorité des patients traités par l'acétate de glatiramère. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients rapportant ces réactions au moins une fois était plus important dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo (82% versus 48%). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées sont : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensitivité.

Des cas de nécrose au site d'injection ont été rarement rapportés.

Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. 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 une fois par au moins 41% des patients recevant l'acétate de glatiramère comparé à 20% pour les patients du groupe placebo.

D'autres effets significativement plus fréquents par rapport au groupe placebo ont été observés tels : arthralgies, rash, sudation, lymphadénopathies, tremblements, oedèmes périphériques, oedème de la face, syncope.

Asthénie, nausées, hypertension et céphalées ont été rapportées spontanément (hors études cliniques).

Des effets indésirables rares ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ) et très rares ( $<1/10\ 000$ ) ont été rapportés chez des patients atteints de SEP traités par l'acétate de glatiramère lors d'études cliniques en ouvert ou en pharmacovigilance. Ces effets indésirables comprennent des réactions anaphylactoïdes, des convulsions, des réactions allergiques telles que bronchospasme et urticaire, des modifications de la numération leucocytaire et des taux élevés des enzymes hépatiques.

### **Surdosage :**

Quelques cas de surdosage avec l'acétate de glatiramère (jusqu'à 80 mg) ont été rapportés. Les effets indésirables éventuellement observés sont déjà mentionnés dans la rubrique "Effets indésirables". Il n'existe pas de données cliniques pour des doses supérieures à 80 mg d'acétate de glatiramère. En cas de surdosage, le patient doit être suivi et un traitement symptomatique doit être instauré.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

Groupe pharmacothérapeutique : AUTRES CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS - Code ATC : L03AX13.

L'acétate de glatiramère est un agent immunomodulateur. Chez l'animal, il a été montré que cette molécule était efficace dans la guérison, la prévention et la réduction de l'intensité des formes aiguës et rémittentes d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le primate (singe Rhesus et babouin). Le suivi de l'IRM cérébrale a montré la réduction de la formation de nouvelles lésions (à la fois en séquences pondérées T1 ou T2) deux mois après le début du traitement.

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 sur 50 patients (acétate de glatiramère 20 mg n = 25, placebo n = 25) ; la deuxième étude comprenait 251 patients traités pendant au moins deux ans (acétate de glatiramère 20 mg n = 125, placebo n = 126) et la troisième, une étude de 9 mois comprenant 239 patients (acétate de glatiramère 20 mg n = 119, placebo n = 120).

L'acétate de glatiramère a un effet statistiquement significatif sur la diminution du nombre de poussées après deux ans de traitement contre placebo (diminution d'environ 30% du nombre moyen de poussées versus placebo soit une différence de 0,5 poussées sur deux ans). Cet effet est confirmé par une diminution d'environ 30% des principaux paramètres de suivi des lésions en IRM.

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP évoluant par poussée.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par l'acétate de glatiramère ait un effet bénéfique sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'y a pas de données démontrant l'intérêt de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP de forme d'emblée ou secondairement progressive.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Aucune étude de pharmacocinétique chez les patients traités par 20 mg d'acétate de glatiramère n'a été réalisée.

Les taux sériques de l'acétate de glatiramère ou de ses métabolites chez le volontaire sain après administration d'une prise quotidienne de 60 mg d'acétate de glatiramère par voie sous-cutanée sont faibles ou non détectables.

### **Données de sécurité précliniques :**

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de sécurité, de toxicité par doses répétées, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogénicité. Mais, par manque de données pharmacocinétiques chez l'homme, la correspondance entre l'exposition chez l'homme et chez l'animal ne peut être établie.

Des dépôts de complexes immuns dans les glomérules rénaux ont été rapportés chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de la transposition de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Une réaction locale inflammatoire aux sites d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal, après injection sous-cutanée.

Le pouvoir neutralisant des anticorps anti-COPAXONE présents chez les animaux traités n'a pas été évalué.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Incompatibilités :**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue.

### **Précautions particulières de conservation :**

A conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur). A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Si nécessaire, le produit peut être conservé jusqu'à 1 mois maximum entre + 15°C et +25°C. En cas de non-utilisation du produit conservé dans le conditionnement primaire d'origine pendant cette période, il doit être remis au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C).

### **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :**

Ce médicament se présente en seringues préremplies prêtes à l'emploi. La seringue est destinée à un usage unique exclusivement. Tout produit résiduel et déchets doivent être jetés.

## **PRESENTATION, NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

363 840.1: 1 ml en seringue préremplie (verre) ; boîte de 28 - 904,47 euro - Remb. Séc. Soc. à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique) - Collect.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

TITULAIRE DE L'AMM : Teva Pharma SA - Immeuble Palatin 1, 1 cours du Triangle - 92936 Paris La Défense cedex.

### EXPLOITANTS :

- **Distribution, suivi des lots et promotion** : Sanofi-aventis france. 1-13 bd Romain Rolland – 75014 Paris.  
Tél : 01 57 63 23 23.
- **Pharmacovigilance et Information médicale** : Teva Pharma SA au 01 55 91 78 00.

### DATE DE REVISION :

Août 2007/V2.