Copaxone

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Copaxone 20 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 seringue préremplie (1 ml) de solution injectable contient 20 mg d'acétate de glatiramère*, correspondant à 18 mg de glatiramère

* 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 d'acétate de glatiramère se situe dans une fourchette de 5.000-9.000 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 limpide, 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

Copaxone est indiqué pour 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).

Copaxone n'est pas indiqué dans la sclérose en plaques évolutive primaire ou secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement par Copaxone 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 ignore pendant combien de temps le patient doit être traité.
Une décision concernant un traitement de longue durée doit être prise sur base individuelle par le médecin traitant.

Insuffisance rénale
Copaxone n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

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

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 Copaxone 20 mg chaque jour en sous-cutanée, le profil de sécurité est le même que chez les adultes. L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Copaxone ne doit donc pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration
Copaxone est destiné à une utilisation sous-cutanée.
Les patients doivent être formés aux techniques 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.

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

4.3 Contre-indications

Copaxone 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Copaxone doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Copaxone ne peut 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 Copaxone, une réaction comprenant au moins un des signes suivants peut survenir : vasodilatation (rougeurs), douleur dans la poitrine, dyspnée, palpitations ou tachycardie (voir rubrique 4.8). 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 Copaxone et contacter son 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 Copaxone à des patients ayant des troubles cardiaques préexistants. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant 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 Copaxone 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 été détectés dans le sérum de patients sous traitement journalier chronique par Copaxone. 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 Copaxone.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée pendant qu'ils sont traités par Copaxone. 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.

De rares cas de lésion hépatique sévère (y compris hépatite avec ictère, insuffisance hépatique et, dans des cas isolés, transplantation du foie) ont été observés. Une lésion hépatique est survenue de quelques jours à quelques années après le début du traitement par Copaxone. 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 le contexte d'une consommation excessive d'alcool, une lésion hépatique existante ou des antécédents de lésion hépatique et l'utilisation d'autres 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 du traitement par Copaxone doit être envisagé.

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

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

Des observations des essais cliniques existants ainsi que des expériences post-commercialisation ne suggèrent pas d'interactions significatives de Copaxone avec des thérapies qui sont couramment utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques, y compris l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une période jusqu'à 28 jours.

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 Copaxone 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Un grand nombre de données portant sur les femmes enceintes (plus de 1000 issues exposées) démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale.

Si cela s'avère cliniquement nécessaire, Copaxone peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement
Les propriétés physico-chimiques et la faible absorption orale suggèrent que l'exposition à l'acétate de glatiramère des nouveau-nés/nourrissons allaités dont la mère est traitée par Copaxone est négligeable. Une étude rétrospective non interventionnelle menée auprès de 60 nourrissons allaités par des mères exposées à l'acétate de glatiramère, comparée à 60 nourrissons allaités par des mères n'ayant été exposées à aucun traitement modificateur de la maladie, ainsi que des données limitées après la commercialisation chez l'Homme, n'ont révélé aucun effet négatif de l'acétate de glatiramère. Copaxone peut être utilisé pendant l'allaitement.

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 au site d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés et ont été rapportées par la majorité des patients traités par Copaxone. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients rapportant ces réactions au moins une fois était plus important suite au traitement par Copaxone que suite aux injections de placebo (70% vs 37% respectivement). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées pendant des essais cliniques ainsi que des expériences post-commercialisation ont été: érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation, hypersensibilité, et des incidents rares de lipoatrophie et nécrose cutanée.

Une réaction, associée avec au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (rougir), douleurs thoraciques, dyspnée, palpitation ou tachycardie, a été décrite comme la Réaction Post-Injection Immédiate (voir rubrique 4.4). Cette réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de Copaxone. Au moins une composante de cette Réaction Post-Injection Immédiate a été rapportée, au moins une fois, par 31% des patients recevant Copaxone comparé à 13% dans le groupe placebo.

Les effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et l'expérience post-commercialisation sont présentés dans le tableau ci-après. Les données issues des essais cliniques proviennent de 4 études pivots en double aveugle, contrôlées par placebo, pour un total de 512 patients traités par Copaxone, et 509 patients traités par placebo, jusqu'à 36 mois. Trois études dans la sclérose en plaques récurrente et rémittente (SEP-RR) ont inclus au total 269 patients a traités par Copaxone, et 271 patients traités par placebo, jusqu'à 35 mois. La quatrième étude chez des patients ayant présenté un premier épisode clinique et considérés comme étant à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie a inclus 243 patients traités par Copaxone et 283 patients traités par placebo jusqu'à 36 mois.

Classe de système d'organes (CSO)	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)**	**Rare (≥1/10 000, <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles**
Infections et infestations	Infection, Grippe	Bronchite, Gastroentérite, Herpès simplex, Otite moyenne, Rhinite, Abcès dentaire, Candidose vaginale*	Abcès, Cellulite, Furoncle, Herpès Zoster, Pyélonéphrite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. Kystes et polypes)		Néoplasme bénin de la peau, Néoplasme	Cancer de la peau		

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		
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, Etat de confusion, Humeur euphorique, Hallucination, Hostilité, Manie, Troubles de la personnalité, Tentative de suicide		
Affections du système nerveux	Céphalée	Dysgueusie, Hypertonie, Migraine, Trouble de la parole, Syncope, Tremblement*	Syndrome du tunnel carpien, Trouble cognitif, Convulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, Dysfonctionnement moteur, Myoclonie, Névrite, Blocage neuromusculaire, Paralysie, Nystagmus, Paralysie du nerf péronier, Stupeur, Déficience du champ visuel		
Affections oculaires		Diplopie, Troubles oculaires*	Cataracte, Lésions de la cornée, Sécheresse oculaire, Hémorragie oculaire, Blépharoptose, Mydriase, Atrophie optique		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'oreille			
Affections cardiaques		Palpitations*, Tachycardie*	Extrasystoles, Bradycardie sinusale, Tachycardie paroxystique		
Affections vasculaires	Vasodilatation*		Varices		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Toux, Rhinite saisonnière	Apnée, Epistaxis, Hyperventilation, Laryngospasme, Troubles pulmonaires, Sensation d'étouffement,		

Affections gastro-intestinales	Nausées*	Troubles ano-rectaux, Constipation, Caries dentaires, Dyspepsie, Dysphagie, Incontinence fécale, Vomissements*	Colite, Polype du colon, Entérocolite, Eructation, Ulcère œsophagien, Periodontite, Hémorragie rectale, Accroissement des glandes salivaires		
Affections hépatobiliaires		Anomalie des tests de la fonction hépatique	Lithiase biliaire, Hépatomégalie	Hépatite toxique, lésion hépatique	Insuffisance hépatique#
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash*	Ecchymoses, Hyperhydrose, Prurit, Troubles cutanés*, Urticaire	Œdème de Quincke, Dermatite de contact, Erythème noueux, Nodule cutané		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, Douleur du dos*	Douleur cervicale	Arthrite, Boursite, Douleur lombaire, Atrophie musculaire, Ostéoarthrite		
Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse, Pollakiurie, Rétention urinaire,	Hématurie, Lithiase rénale, Troubles du tractus urinaire, Anomalie de l'urine		
Affections des organes de reproduction et du sein			Engorgement mammaire, Dysfonctionnement de l'érection, Prolapsus pelvien, Priapisme, Troubles prostatiques, Anomalie du test de Papanicolaou, Troubles testiculaires, Hémorragie vaginale, Troubles vulvo-vaginaux		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Douleur thoracique*, Réactions au site d'injection*§, Douleurs*	Frissons*, Œdème facial*, Atrophie au site d'injection♣, Réaction locale*, Œdème périphérique, Œdème, Fièvre	Kyste, Gueule de bois, Hypothermie, Réaction Post-Injection Immédiate Inflammation, Nécrose au site d'injection, Troubles des muqueuses		
Lésions, Intoxications et complications liées aux procédures			Syndrome post-vaccinal		

* Incidence supérieure dans le groupe traité par Copaxone de plus de 2% (>2/100) par rapport au groupe placebo. Les effets indésirables sans le symbole * présentent une différence de moins ou égale à 2%.
§ Le terme « réactions au site d'injection » (différents types), reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection excepté atrophie au site d'injection et nécrose au site d'injection qui sont repris séparément dans le tableau.
♣ Y inclus les termes qui réfèrent à une lipo-atrophie aux sites d'injection.
Quelques cas de transplantation hépatique ont été rapportés.

Au cours de la quatrième étude mentionnée ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase de contrôle par placebo (voir rubrique 5.1). Aucune modification du profil de risque connu de Copaxone n'a été observé pendant la phase d'extension en ouvert sur maximum 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

- **en Belgique** via l'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

- et **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes
Quelques cas de surdosage avec Copaxone (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 4.8.

Gestion
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: Agents antinéoplasiques et immunomodulants, autres immunostimulants.
Code ATC: L03AX13.

Mécanisme d'action
Le mécanisme par lequel le 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
RRMS
Au total 269 patients ont été traités par Copaxone dans 3 études cliniques contrôlées. La première était une étude de deux ans sur 50 patients (Copaxone n = 25, placebo n = 25) avec un diagnostic de sclérose en plaques récidivante rémittente établi sur base des critères standards alors appliqués et qui avaient au moins deux attaques de dysfonctionnement neurologique (aggravation) au cours des deux années précédentes. La deuxième étude appliquait les mêmes critères d'inclusion et incluait 251 patients traités pendant des périodes allant jusque 35 mois (Copaxone n = 125, placebo n= 126). La troisième était une étude de 9 mois incluant 239 patients (Copaxone n = 119, placebo n = 120) dans laquelle les critères d'inclusion étaient identiques à ceux de la première et de la deuxième étude avec le critère additionnel pour les patients de présenter au moins une lésion rehaussée par le gadolinium lors du dépistage de la sclérose en plaques par IRM

Dans les essais cliniques chez les patients ayant une sclérose en plaques recevant du Copaxone, 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% ; de 1,98 dans le groupe sous placebo à 1,34 dans le groupe sous acétate de glatiramère.

Des données d'exposition au produit pendant un période allant jusqu'à 12 ans chez 103 patients traités par Copaxone sont disponibles.

Copaxone a également montré des effets bénéfiques par rapport au placebo sur les paramètres IRM en rapport avec la sclérose en plaques récidivante et rémittente.

Copaxone 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 Copaxone (p = 0,199).

Il n'y a pas de preuve qu'un traitement par Copaxone ait un effet sur la durée ou la gravité d'une rechute.
Actuellement, il n'y a pas de données pour l'usage de Copaxone chez les patients ayant une sclérose en plaques progressive primaire ou secondaire.

Evénement clinique unique suggérant une SEP:
Une étude contrôlée contre placebo impliquant 481 sujets (Copaxone n=243, placebo n=238) a été conduite sur des patients présentant une manifestation neurologique unifocale bien définie unique et des caractéristiques IRM suggérant fortement une SEP (au moins 2 lésions cérébrales de plus de 6 mm de diamètre sur les images IRM T2-pondérées). Toute maladie autre que la SEP qui pouvait mieux expliquer les signes et les symptômes du patient devait être exclue. La phase de contrôle par placebo a été suivie d'une phase de traitement en ouvert. 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 au cours d'une phase d'extension en ouvert d'une durée supplémentaire de deux ans, avec une durée totale de

traitement de maximum 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés pour recevoir Copaxone, 198 ont poursuivi le traitement par Copaxone pendant la phase en ouvert. Sur les 238 patients initialement randomisés pour recevoir le placebo, 211 sont passés au traitement par Copaxone pendant la phase en ouvert.

Au cours de la phase contrôlée contre placebo d'une durée maximum de 3 ans, Copaxone a retardé la progression du premier événement clinique vers la sclérose en plaques cliniquement certaine (CDMS) selon les critères de Poser de manière statistiquement et cliniquement significative, ce qui correspond à une réduction du risque de 45% (Hazard Ratio = 0.55; IC95% [0.40; 0.77], valeur-p = 0.0005). Copaxone a allongé le temps jusqu'à la CDMS de 386 (115%) jours, de 336 jours dans le groupe placebo à 722 jours dans le groupe Copaxone (sur base du 25e percentile; estimations de Kaplan-Meier). La proportion de patients ayant abouti à une CDMS était de 43% dans le groupe placebo et de 25% dans le groupe COPAXONE.

L'effet bénéfique du traitement par Copaxone par rapport au placebo a également été démontré pour deux critères de jugement IRM secondaires, c'est-à-dire, le nombre de nouvelles lésions T2 et le volume des lésions T2.

Des analyses rétrospectives par sous-groupes ont été réalisées chez des patients avec caractéristiques de départ diverses, afin d'identifier la population à haut risque de développer une deuxième attaque. Chez les patients chez qui il y avait au départ à l'IRM, au moins une lésion de fixation du gadolinium en T1 et 9 ou plus de lésions T2 la progression vers la CDMS a été manifeste pour 50% des patients sous placebo contre 28% pour les patients sous COPAXONE en 2,4 ans Chez les sujets avec 9 ou plus de lésions T2 au départ, la progression vers la CDMS a été manifeste pour 45% des patients sous placebo contre 26% sous COPAXONE en 2,4 ans. Cependant, l'impact du traitement précoce par COPAXONE sur l'évolution de la maladie à long terme n'est pas connu, même si dans ces sous-groupes à haut risque l'étude a été principalement planifiée pour évaluer le moment du deuxième événement. De toute façon, le traitement doit être pris en compte uniquement pour les patients définis à haut risque.

L'effet observé pendant la phase de contrôle par placebo s'est maintenu pendant la période de suivi à long terme de maximum 5 ans. Le délai de progression entre l'observation de la première manifestation clinique et une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD) était prolongé chez les patients ayant reçu un traitement initial par Copaxone, par comparaison avec les patients ayant passé plus tardivement au traitement par Copaxone, avec une réduction de risque de 41 % avec 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 %), par comparaison à ceux du groupe « traitement précoce » (32,9 %).

Un effet constant en faveur du traitement précoce par rapport au traitement plus tardif a été observé au cours du temps pour le nombre annualisé des lésions au cours de la durée totale de l'étude en nouvelles lésions T1 rehaussées par Gd (réduction de 54 % ; p<0,0001), nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; p<0,0001) et 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 était également 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), des variables qui ont été mesurées pendant toute la durée de l'étude.

Aucune différence appréciable 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 GA (la variation moyenne du pourcentage de volume cérébral était de 0,28 % ; p=0,0209).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques provenant 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 du Résumé des Caractéristiques. 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.

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.

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/m^2), 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 à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C à 8°C).

Ne pas congeler.

Si les seringues ne peuvent pas être conservées dans un réfrigérateur, elles peuvent être conservées à 15°C à 25°C, une fois, pendant 1 mois maximum.

Si, après cette période de 1 mois, les seringues n'ont pas été utilisées et sont toujours dans leur emballage d'origine, elles doivent à nouveau être conservées dans un réfrigérateur (2°C – 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue préremplie contenant une solution injectable Copaxone est constituée d'un cylindre de seringue en verre incolore de type I de 1 ml avec une aiguille fixe, une tige de piston en polypropylène (éventuellement polystyrène), un bouchon de piston en caoutchouc et un capuchon d'aiguille.

Chaque seringue préremplie est emballée séparément dans une plaquette en PVC.

Copaxone est disponible en boîtes de 7, 28 ou 30 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable et un conditionnement multiple contenant 90 (3 paquets de 30) seringues préremplies de 1 ml de solution injectable.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seulement pour 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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm,
Allemagne

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

En Belgique :
BE260881

Au Luxembourg :
2008069847

- 1 x 7 : (0642423)
- 1 x 28 : (0370291)
- 1 x 30 : (0701393)
- 3 x 30 : (0701409)

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

a. Date de première autorisation : 22-03-2004

b. Date de renouvellement de l'autorisation : 11-09-2007.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du texte : 10/2025.
Date d'approbation du texte : 10/2025.