Copaxone

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Copaxone 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 seringue préremplie (1 ml) de solution injectable contient 40 mg d'acétate de glatiramère*, correspondant à 36 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. 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 en seringue préremplie (injection).
Solution limpide, exempte de particules visibles.
La solution injectable a un pH de 5,5-7,0 et une osmolarité d'environ 300 mOsmol/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Copaxone n'est pas indiqué dans la sclérose en plaques progressive 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 40 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie), administré en injection sous-cutanée trois fois par semaine à 48 heures d'intervalle minimum.
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.
L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone 40 mg/ml 3 fois/semaine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Copaxone 40 mg/ml 3 fois/semaine 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

La plupart des données de sécurité relatives à Copaxone ont été réunies avec Copaxone 20 mg/ml administré en injection sous-cutanée une fois par jour. Cette rubrique présente les données de sécurité réunies lors de quatre essais contrôlés contre placebo avec Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour et lors d'un essai contrôlé contre placebo avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine.

La sécurité de Copaxone 20 mg/ml (administré quotidiennement) et de Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe dans une même étude.

Copaxone 20 mg/ml (administré une fois par jour)
Dans toutes les études cliniques menées avec Copaxone 20 mg/ml, 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 20 mg/ml que suite aux injections de placebo (70% vs 37% respectivement). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml versus placebo ont été: érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité.

Une réaction, associée avec au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (rougir), douleurs thoraciques, dyspnée, palpitation ou tachycardie, a été décrite comme 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 20 mg/ml 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 20 mg/jour, 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 traités par Copaxone 20 mg/jour, 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 20 mg/jour 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. Aucune modification du profil de risque connu de Copaxone 20 mg/ml n'a été observé pendant la phase d'extension en ouvert sur maximum 5 ans.

Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine)
La sécurité de Copaxone 40 mg/ml a été évaluée sur la base d'un essai clinique contrôlé contre placebo, en double aveugle, chez des patients atteints de SEP-RR avec un total de 943 patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine et 461 patients traités par le placebo pendant 12 mois.

De façon générale, les effets indésirables observés chez les patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine ont été de même nature que ceux déjà connus et mentionnés pour Copaxone 20 mg/ml administré quotidiennement. De façon plus spécifique, les réactions au site d'injection (RSI) et les réactions post-injection immédiates (RPII) ont été rapportées moins fréquemment avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine qu'avec Copaxone 20 mg/ml administré quotidiennement (35,5% contre 70% pour les RSI et 7,8% contre 31% pour les RPII, respectivement).

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36% des patients sous Copaxone 40 mg/ml contre 5% des patients sous placebo. Des réactions post-injection immédiates ont été rapportées chez 8% des patients sous Copaxone 40 mg/ml contre 2% des patients sous placebo.

Quelques effets indésirables spécifiques ont été notés :

- 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).
- Aucun cas de nécrose au site d'injection n'a été rapporté.
- Des cas d'érythème cutané et de douleur dans les extrémités, non mentionnés pour Copaxone 20 mg/ml, ont été rapportés tous deux chez 2,1% des patients traités par Copaxone 40 mg/ml (fréquent : ≥ 1/100, < 1/10).
- Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et d'hépatite toxique ont été rapportés chez un patient chacun (0,1%) traité par Copaxone 40 mg/ml (peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100).

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: antinéoplasiques et immunomodulateurs, 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 des 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
Sclérose en plaques récurrente-rémittente
Les données étayant l'efficacité de Copaxone 40 mg/ml en injection sous-cutanée trois fois par semaine pour réduire la fréquence des poussées sont issues d'une étude de 12 mois contrôlée contre placebo.

Dans l'étude clinique pivot, la sclérose en plaques récurrente-rémittente était caractérisée par au moins une poussée documentée au cours des 12 derniers mois ou au moins deux poussées documentées au cours des 24 derniers mois ou une poussée documentée entre les 12 et 24 derniers mois avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium en T1 documentée lors d'une IRM effectuée au cours des 12 derniers mois.
Le critère d'évaluation principal était le nombre total de poussées confirmées. Les critères d'évaluation IRM secondaires incluaient le nombre cumulé de lésions nouvelles/élargies en T2 et le nombre cumulé de lésions rehaussées sur les séquences pondérées en T1, tous deux mesurés aux mois 6 et 12.

Au total, 1 404 patients ont été randomisés selon un ratio de 2/1 en vue de recevoir soit Copaxone 40 mg/ml (n = 943) soit le placebo (n = 461). Les deux groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques initiales, caractéristiques de la SEP et paramètres IRM. Les patients avaient présenté un nombre médian de 2,0 poussées au cours des 2 années précédant la sélection.

Par comparaison avec le placebo, les patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine ont présenté des réductions pertinentes et statistiquement significatives des paramètres mesurés comme critères d'évaluation primaires et secondaires, ces réductions étant cohérentes par rapport à l'effet du traitement par Copaxone 20 mg/ml administré quotidiennement.
Le tableau suivant présente les résultats de mesure du critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires au sein de la population en intention de traiter :

Paramètre évalué	**Estimations moyennes ajustées**		**Valeur de *p***
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	**Placebo (N = 461)**	
Taux annualisé de poussées (TAP)	0,331	0,505	$p < 0,0001$
Différence des risques absolus* (intervalles de confiance à 95%)	-0,174 [-0,2841 à -0,0639]		
Nombre cumulé de lésions nouvelles/élargies en T2 aux mois 6 et 12	3,650	5,592	$p < 0,0001$
Rapport des taux** (intervalles de confiance à 95%)	0,653 [0,546 à 0,780]		
Nombre cumulé de lésions rehaussées sur les séquences pondérées en T1 aux mois 6 et 12	0,905	1,639	$p < 0,0001$
Rapport des taux** (intervalle de confiance à 95%)	0,552 [0,436 à 0,699]		

* La différence des risques absolus est définie comme la différence entre le TAP moyen ajusté sous acétate de glatiramère (AG) 40 mg 3 fois/semaine et le TAP moyen ajusté sous placebo.
** Le rapport des taux est défini comme le rapport entre les taux moyens ajustés sous AG 40 mg 3 fois/semaine et sous placebo.

L'efficacité et la sécurité de Copaxone 20 mg/ml (administré quotidiennement) et de Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe dans une même étude.

Copaxone 40 mg/mL : La proportion de patients avec progression de l'incapacité confirmée (PIC) à 3 mois était un critère exploratoire dans une étude contrôlée par placebo de 12 mois (GALA). Une CDP de 3 mois a été observée chez 3% et 3,5% des patients traités par placebo et par Copaxone, respectivement (odds ratio, OR [IC95%]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Si l'on inclut l'extension en ouvert de l'étude (jusqu'à 7 ans), le délai avant l'établissement d'un CDP de 6 mois était un critère d'évaluation exploratoire. En comparant le groupe Copaxone début précoce au groupe retardé, le hazard ratio (HR) [IC à 95%] pour la cohorte en intention de traiter était de 0,892 [0,688, 1,157]. (p=0,3898).

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.

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 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.

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.

A 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 40 mg/ml 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) bleu, un bouchon de piston en caoutchouc et un capuchon d'aiguille.

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

Copaxone 40 mg/ml est disponible en boîtes de 3, 12 ou 36 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable et dans un conditionnement multiple contenant 36 (3 paquets de 12) 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 : BE467902
Au Luxembourg: 2015040057

- 1 x 3 : (0781587)
- 1 x 12 : (0781591)
- 3 x 12 : (0781606)
- 1 x 36 : (0923908)

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

a. Date de première autorisation : 06/01/2015.

b. Date de renouvellement de l'autorisation : 16/10/2019.

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.