

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glatiramère.....	36 mg
Sous forme d'acétate de glatiramère*	40 mg

Pour 1 seringue préremplie (1 ml).

* L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques comprenant 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. 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 pour injection a un pH de 5,5-7,0 et une osmolarité de 300 mOsmol/L.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement par COPAXONE 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 40 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de COPAXONE 40 mg/ml) administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle.

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).

Insuffisants rénaux

COPAXONE n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

COPAXONE n'a pas été étudié chez les personnes âgées.

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 trois fois par semaine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Par conséquent, COPAXONE 40 mg/ml trois fois par semaine ne doit pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration

COPAXONE 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 santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.

Un site d'injection 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 CSYNC est à disposition des patients souhaitant effectuer leur injection à l'aide d'un dispositif d'injection. Le dispositif CSYNC est un auto-injecteur qui doit être utilisé avec les seringues pré-remplies de COPAXONE et il n'a pas été testé avec d'autres seringues pré-remplies. Le dispositif CSYNC doit être utilisé selon le mode d'emploi fourni par le fabricant du dispositif.

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. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

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

Réactions post-injection

Le médecin doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de COPAXONE, une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie (voir rubrique 4.8). La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par COPAXONE et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre COPAXONE à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir 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 COPAXONE doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités au long cours par COPAXONE. Les taux maximaux ont été atteints en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ces taux ont diminué et se sont stabilisés à un niveau légèrement supérieur par rapport à la valeur initiale.

Il n'y a pas de données disponibles 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 tant qu'ils sont traités par COPAXONE. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

De rares cas de lésion hépatique sévère ont été observés (y compris hépatite avec ictère, insuffisance hépatique et, dans des cas isolés, transplantation du foie). 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 un contexte de 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.

Les observations issues des essais cliniques existants et de l'expérience post-commercialisation ne suggèrent pas d'interactions significatives entre COPAXONE et les traitements fréquemment utilisés chez les patients atteints de SEP, y compris l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours.

Des études in vitro suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais n'est pas déplacé par la phénytoïne ou la carbamazépine et ne les déplace pas. Néanmoins, dans la mesure où COPAXONE possède théoriquement la capacité d'affecter la distribution des substances se liant aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de tels médicaments doit être étroitement surveillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 grossesses exposées) indiquent une absence de toxicité malformative ou fœtale/néonatale.

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

L'utilisation de COPAXONE peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

Les propriétés physico-chimiques et la faible absorption orale suggèrent que l'exposition des nouveau-nés/nourrissons à l'acétate de glatiramère par le lait maternel humain est négligeable. Une étude rétrospective non interventionnelle menée auprès de 60 nourrissons allaités de mères exposées à l'acétate de glatiramère, comparés à 60 nourrissons allaités de mères non exposées à un traitement modificateur de la maladie, et des données limitées recueillies après la commercialisation chez l'être humain, 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 et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

La plupart des données de sécurité d'emploi de COPAXONE ont été cumulées pour COPAXONE 20 mg/ml administré par injection sous-cutanée une fois par jour. Cette rubrique présente les données de sécurité cumulées issues de quatre études cliniques contrôlées versus placebo menées avec COPAXONE 20 mg/ml administré une fois par jour et d'une étude clinique contrôlée versus placebo menée avec COPAXONE 40 mg/ml administré trois fois par semaine.

Une comparaison directe de la sécurité entre COPAXONE 20 mg/ml (administré une fois par jour) et COPAXONE 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) dans la même étude n'a pas été effectuée.

COPAXONE 20 mg/ml (administré une fois par jour)

Dans toutes les études cliniques menées avec COPAXONE 20 mg/ml, 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 COPAXONE.

Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par COPAXONE 20 mg/ml par rapport au

groupe placebo (70 % versus 37 %). Les réactions aux sites d'injection rapportées plus fréquemment chez les patients traités par COPAXONE 20 mg/ml que chez ceux recevant le placebo étaient : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité.

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 COPAXONE. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté 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-marketing sont présentés dans le tableau ci-après. Les données issues des essais cliniques sont issues de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu COPAXONE 20 mg/jour et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP (sclérose en plaques) de type récurrente/rémittente (SEP-RR) ont inclus un total de 269 patients traités par COPAXONE 20 mg/jour 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 événement clinique et qui étaient considérés comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par COPAXONE 20 mg/jour et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1 000)
Infections et infestations	Infection, grippe	Bronchite, gastro-entérite, infection à Herpes Simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale*	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Tumeur cutanée bénigne, tumeur	Cancer cutané	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie*	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réaction anaphylactique	

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1 000)
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	
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	

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1 000)
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 côlon, entérocolite, éructation, ulcère ?sophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires	
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests hépatiques	Cholélithiase, hépatomégalie	Hépatite toxique, lésion hépatique
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	

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1 000)
Affections du rein et des voies urinaires		Impériosité mictionnelle, pollakiurie, rétention urinaire	Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines	
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*, ?dème de la face*, atrophie au site d'injection?, réaction locale*, ?dème périphérique, ?dème, 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	

* Incidence supérieure de plus de 2 % (> 2/100) dans le groupe traité par COPAXONE 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 COPAXONE 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.

Quelques cas de transplantation hépatique ont été rapportés.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase contrôlée versus placebo. Aucune modification du profil de sécurité connu de COPAXONE 20 mg/ml n'a été observée pendant la période de suivi en ouvert allant jusqu'à 5 ans.

COPAXONE 40 mg/ml (administré trois fois par semaine)

La sécurité de COPAXONE 40 mg/ml a été évaluée à partir d'une étude clinique en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints de SEP-RR incluant au total 943 patients traités par COPAXONE 40 mg/ml trois fois par semaine et 461 patients recevant le placebo pendant 12 mois.

D'une façon générale, les effets indésirables observés chez les patients traités par COPAXONE 40 mg/ml administré trois fois par semaine étaient déjà connus et déclarés pour COPAXONE 20 mg/ml administré une fois par jour. De façon plus particulière, les réactions au site d'injection (RSI) et les réactions immédiates post-injection (RIPI) ont été moins fréquemment rapportées avec COPAXONE 40 mg/ml administré trois fois par semaine qu'avec COPAXONE 20 mg/ml administré une fois par jour (respectivement 35,5 % versus 70 % pour les RSI et 7,8 % versus 31 % pour les RIPI).

Les réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients traités par COPAXONE 40 mg/ml contre 5 % des patients recevant le placebo. Les réactions immédiates post-injection ont été rapportées chez 8 % des patients traités par COPAXONE 40 mg/ml contre 2 % des patients recevant le placebo.

Quelques effets indésirables spécifiques ont pu être remarqués :

- 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).
- Aucune nécrose au site d'injection (NSI) n'a été rapportée.
- Des érythèmes cutanés et des douleurs aux extrémités, non déclarés pour COPAXONE 20 mg/ml, ont chacun été rapportés chez 2,1 % des patients traités par COPAXONE 40 mg/ml (fréquent : ? 1/100, < 1/10).
- Une lésion hépatique d'origine médicamenteuse et une hépatite toxique ont été rapportées chez un patient (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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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 dans la rubrique 4.8.

Prise en charge

En cas de surdosage, les patients doivent être suivis et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, Autres immunostimulants, code ATC : L03AX13.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action par lequel l'acétate de glatiramère exerce ses effets thérapeutiques dans les formes rémittentes de SEP n'est pas entièrement élucidé mais l'on suppose que l'acétate de glatiramère impliquerait une modulation du système immunitaire.

Des études menées chez l'animal et chez des patients atteints de SEP suggèrent que l'acétate de glatiramère agit sur les cellules responsables de l'immunité innée, notamment les monocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes B, qui modulent les fonctions adaptatives des lymphocytes B et T induisant une sécrétion anti-inflammatoire et régulatrice des cytokines. On ne sait pas si l'effet thérapeutique est médié par les effets cellulaires décrits ci-dessus car la physiopathologie de la SEP n'est que partiellement comprise.

Efficacité et sécurité clinique

Sclérose en plaques de type récurrente/rémittente

Des preuves étayant l'efficacité de COPAXONE 40 mg/ml administré par injection sous-cutanée trois fois par semaine dans la diminution de la fréquence des poussées sont issues d'une étude clinique contrôlée versus placebo de 12 mois.

Dans l'essai clinique pivot, la sclérose en plaques de type récurrente/rémittente était caractérisée soit par au moins une poussée documentée au cours des 12 derniers mois, soit par au moins deux poussées documentées au cours des 24 derniers mois, soit par une poussée documentée entre les 12 et 24 derniers mois avec au moins une lésion T1 rehaussée par le gadolinium mise en évidence sur une IRM (imagerie par résonance magnétique) réalisée au cours des 12 derniers mois.

La mesure du critère principal était le nombre total de poussées confirmées. Les critères secondaires mesurés par IRM incluaient le nombre cumulé de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à l'IRM et le nombre cumulé de lésions élargies sur les images pondérées en T1, mesurées au 6^{ème} et 12^{ème} mois.

Au total, 1 404 patients ont été randomisés selon un ratio 2/1 pour recevoir soit COPAXONE 40 mg/ml (n = 943) soit le placebo (n = 461). Les données démographiques à l'inclusion, les caractéristiques de la SEP et les paramètres IRM initiaux étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Les patients présentaient une médiane de 2,0 poussées au cours des deux années précédant la sélection.

En comparaison avec le placebo, les patients traités par COPAXONE 40 mg/ml administré trois fois par semaine avaient des réductions statistiquement significatives et pertinentes dans les mesures du critère principal et du critère secondaire qui étaient cohérentes avec l'effet du traitement par COPAXONE 20 mg/ml administré une fois par jour.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs correspondant aux mesures du critère principal et du critère secondaire pour la population en intention de traiter :

Mesure du critère	Valeurs moyennes ajustées		Valeur de p
	COPAXONE (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Taux annualisé de poussée (TAP)	0,331	0,505	p < 0,0001
Différence de risque absolu* (intervalle de confiance à 95 %)	-0,174 [-0,2841 à -0,0639]		
Nombre cumulé de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à 6 et 12 mois	3,650	5,592	p < 0,0001
Rapport du nombre de lésions en T2** (intervalle de confiance à 95 %)	0,653 [0,546 à 0,780]		
Nombre cumulé de lésions élargies sur les images pondérées en T1 à 6 et 12 mois	0,905	1,639	p < 0,0001
Rapport du nombre de lésions** (intervalle de confiance à 95 %)	0,552 [0,436 à 0,699]		

* La différence de risque absolu est définie comme la différence entre le TAP moyen ajusté de l'AG 40 mg trois fois par semaine et le TAP moyen ajusté du placebo.

** Le rapport du nombre de lésions est défini comme le rapport entre les taux moyens ajustés de l'AG 40 mg trois fois par semaine et du placebo.

Une comparaison directe de l'efficacité et de la sécurité entre COPAXONE 20 mg/ml (administré une fois par jour) et COPAXONE 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) dans la même étude n'a pas été effectuée.

COPAXONE 40 mg/ml : La proportion de patients présentant une progression confirmée du handicap à 3 mois est un critère d'évaluation exploratoire au cours des 12 mois de l'étude contrôlée versus placebo (GALA). Une progression confirmée du handicap à 3 mois a été observée chez 3 % et 3,5 % des patients du groupe placebo et du groupe COPAXONE respectivement (odds ratio, OR [IC à 95 %] : 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Si l'on prend en compte l'extension en ouvert de l'étude (jusqu'à 7 ans), le délai avant confirmation d'une progression du handicap à 6 mois constitue un critère d'évaluation exploratoire. Le risque relatif [IC à 95 %] chez les patients en intention de traiter, entre le groupe COPAXONE traité précocément et le groupe COPAXONE traité de manière retardée a été de 0,892 [0,688, 1,157] (p = 0,3898).

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation de COPAXONE dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives.

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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme autre que ceux inclus dans les autres rubriques du RCP. En raison de l'absence de données pharmacocinétiques chez l'Homme, la correspondance entre l'exposition chez l'Homme et celle chez l'animal ne peut être établie.

Un dépôt de complexe immunitaire dans les glomérules rénaux a été rapporté 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 immunitaires dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique 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 a été observée fréquemment chez l'animal.

Chez le rat, on a observé une réduction légère mais statistiquement significative du gain pondéral de la progéniture des femelles traitées pendant la grossesse et tout au long de l'allaitement aux doses sous-cutanées ? 6mg/kg/jour (2,83 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'Homme pour un adulte de 60 kg sur la base de mg/m²) par rapport au groupe témoin. Aucun autre effet significatif sur la croissance de la progéniture et le développement du comportement n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur, 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 pas être conservées au réfrigérateur, elles peuvent être conservées jusqu'à un mois maximum, entre 15°C et 25°C.

Une fois cette période d'un mois écoulée, si les seringues préremplies de COPAXONE n'ont pas été utilisées et si elles 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

Une seringue préremplie contenant COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable se compose d'un corps de seringue de 1 ml en verre de type I transparent doté d'une aiguille fixe, d'un piston en polypropylène (polystyrène en option) bleu, d'un bouchon de piston en caoutchouc et d'un embout de protection pour l'aiguille.

Chaque seringue préremplie est emballée individuellement sous plaquette en PVC.

COPAXONE 40 mg/ml est disponible en boîtes de 3, 12 ou 36 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable ou en conditionnement multiple de 36 (3 boîtes 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 de manipulation

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 MARCHÉ

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 746 7 1 : 3 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml.
- 34009 300 746 9 5 : 12 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml.
- 34009 550 843 7 2 : 36 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

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.