

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copaxone 20 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 jeringa precargada (1 ml) de solución inyectable contiene 20 mg de acetato de glatiramero*, equivalentes a 18 mg de glatiramero.

* El acetato de glatiramero es el acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, en rangos de fracción molar de 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 y 0,300-0,374, respectivamente. El peso molecular medio de acetato de glatiramero se encuentra en el rango de 5.000 – 9.000 daltons. Debido a su complejidad en la composición, no se pueden caracterizar completamente los polipéptidos específicos incluso respecto a la secuencia de aminoácidos, aunque la composición del acetato de glatiramero final no es completamente aleatoria.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente libre de partículas visibles.

La solución inyectable tiene un pH de 5,5 -7,0 y una osmolaridad de alrededor de 265 mOsmol/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Copaxone está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) (ver sección 5.1 para consultar información importante sobre la población para la que se ha establecido la eficacia).

Copaxone no está indicado en la EM progresiva primaria o secundaria.

4.2. Posología y forma de administración

El inicio del tratamiento con Copaxone debe estar supervisado por un neurólogo o un médico con experiencia en el tratamiento de la EM.

Posología

La dosis recomendada en adultos es de 20 mg de acetato de glatiramero (1 jeringa precargada) administrada como inyección subcutánea, una vez al día.

Actualmente no se conoce el tiempo que el paciente debe permanecer bajo tratamiento.

El médico que trata al paciente es quien debe decidir en cada caso si el paciente debe tratarse a largo plazo.

Insuficiencia renal

Copaxone no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Copaxone no ha sido estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de acetato de glatiramero en niños y adolescentes. No obstante, los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 18 años de edad que recibieron Copaxone 20 mg por vía subcutánea diariamente es similar al observado en adultos. No existe suficiente información disponible acerca del uso de Copaxone en niños menores de 12 años de edad como para hacer ninguna recomendación de uso. Por lo tanto, Copaxone no debe utilizarse en esta población.

Forma de administración

Copaxone es solo para uso subcutáneo.

Los pacientes deben ser instruidos en técnicas de auto-inyección, y deben estar supervisados por un profesional sanitario, la primera vez que se autoinyectan, y durante los 30 minutos siguientes.

Cada día se debe elegir un lugar diferente para cada inyección, de esta manera se reducirá la posibilidad de irritación y dolor en el lugar de la inyección. Los lugares para la auto-inyección son el abdomen, los brazos, las caderas y los muslos.

El dispositivo CSYNC está disponible si los pacientes desean realizar su inyección con un dispositivo de inyección. El dispositivo CSYNC es un autoinyector que se utiliza con Copaxone jeringas precargada y no se ha probado con otras jeringas precargadas. El dispositivo CSYNC debe usarse como se recomienda en la información provista por el fabricante del dispositivo.

4.3. Contraindicaciones

Copaxone está contraindicado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (acetato de glatiramero) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Copaxone sólo debe administrarse subcutáneamente. Copaxone no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El acetato de glatiramero puede causar reacciones tras la inyección así como reacciones anafilácticas (ver sección 4.8):

Reacciones tras la inyección

El médico que trata al paciente debe explicarle que al menos uno de los siguientes síntomas puede ocurrir a los pocos minutos de una inyección de Copaxone: vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia (ver sección 4.8). La mayoría de estos síntomas son de corta duración y remiten espontáneamente sin secuelas. Si apareciera un efecto adverso grave, el paciente debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Copaxone y contactar con su médico u otro médico de urgencias. Según criterio médico podría instaurarse tratamiento sintomático.

No hay evidencias que sugieran la existencia de algún grupo determinado de pacientes con un riesgo especial para estas reacciones. Sin embargo, se debe tener precaución cuando Copaxone se administra a pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes. Debe realizarse un seguimiento regular de estos pacientes durante el tratamiento.

Reacciones anafilácticas

Se pueden producir reacciones anafilácticas por después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). Se han notificado casos con un desenlace mortal. Algunos signos y síntomas de las reacciones anafilácticas se pueden superponer con las reacciones tras la inyección.

Se debe informar a todos los pacientes que reciban tratamiento con Copaxone y a sus cuidadores sobre los signos y síntomas específicos de las reacciones anafilácticas y se les debe indicar que soliciten inmediatamente atención médica de urgencia si experimentan dichos síntomas (ver sección 4.8). Si se produce una reacción anafiláctica, se debe suspender el tratamiento con Copaxone (ver sección 4.3).

Se detectaron anticuerpos reactivos al acetato de glatiramero en sueros de pacientes durante el tratamiento diario crónico con Copaxone. Los niveles máximos obtenidos correspondían a una duración media de tratamiento de 3-4 meses, los cuales, posteriormente, descendían y se estabilizaban en un nivel ligeramente superior al basal.

No existe evidencia que sugiera que esos anticuerpos reactivos al acetato de glatiramero sean neutralizantes o que su formación pueda afectar a la eficacia clínica de Copaxone.

En los pacientes con insuficiencia renal, debe monitorizarse la función renal durante el tratamiento con Copaxone. Aunque no exista evidencia de depósito glomerular de complejos inmunes en pacientes, no se puede descartar dicha posibilidad.

Se han observado casos raros de daño hepático grave (incluyendo hepatitis con ictericia, fallo hepático y en casos aislados, trasplantes de hígado). El daño hepático se produjo desde días hasta años después de iniciar el tratamiento con Copaxone. La mayoría de los casos de daño hepático grave se resolvieron con la interrupción del tratamiento. En algunos casos, estas reacciones se produjeron como consecuencia de un consumo excesivo de alcohol, la existencia o antecedentes de daño hepático y el uso de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe monitorizar periódicamente a los pacientes en busca de signos de daño hepático y recomendarles que soliciten atención médica inmediata en caso de síntomas de daño hepático. En caso de daño hepático clínicamente significativo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Copaxone.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha evaluado formalmente la interacción de Copaxone con otros medicamentos.

Las observaciones de los ensayos clínicos existentes y la experiencia post-comercialización no sugieren ninguna interacción significativa de Copaxone con terapias de uso común en los pacientes con EM, incluyendo el uso concomitante de corticosteroides durante un máximo de 28 días.

Los estudios *in vitro* sugieren que el acetato de glatiramero en sangre se une altamente a proteínas plasmáticas, pero no es desplazado por, ni desplaza a fenitoína o carbamazepina. Sin embargo, como Copaxone, en teoría, tiene la capacidad de afectar a la distribución de fármacos que se unen a proteínas plasmáticas, el uso concomitante de tales medicamentos debe ser cuidadosamente monitorizado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300- 1.000 resultados de embarazos) no indican toxicidad malformativa o feto/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

En caso necesario, puede considerarse el uso de Copaxone durante el embarazo.

Lactancia

Las propiedades físico-químicas y la baja absorción oral sugieren que la exposición de los recién nacidos/ niños a acetato de glatiramero a través de la leche materna es insignificante. Un estudio retrospectivo no intervencionista realizado en 60 lactantes de madres expuestas a acetato de glatiramero en comparación con

60 lactantes de madres no expuestas a ningún tratamiento modificador de la enfermedad y los limitados datos en humanos poscomercialización no mostraron efectos negativos del acetato de glatiramero.

Copaxone puede utilizarse durante la lactancia.

Embarazo

.

Lactancia

.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En todos los ensayos clínicos, las reacciones en el lugar de inyección fueron las más frecuentes y se comunicaron por la mayoría de los pacientes que recibieron Copaxone. En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que comunicaron estas reacciones, al menos una vez, fue mayor después del tratamiento con Copaxone (70%) que con las inyecciones de placebo (37%). Las reacciones en el lugar de inyección notificadas con mayor frecuencia, en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización fueron: eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación, hipersensibilidad y raramente la aparición de lipoatrofia y necrosis tisular.

Una reacción, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas, ha sido descrita como reacción inmediata post-inyección: vasodilatación (sofocos), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia (ver sección 4.4). Esta reacción podría presentarse a los pocos minutos de una inyección con Copaxone. Al menos uno de los componentes de esta Reacción Inmediata Post-Inyección fue comunicada, en al menos una ocasión, por el 31% de los pacientes que recibieron Copaxone comparado con el 13% de los pacientes que recibieron placebo.

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. Los datos de los ensayos clínicos provienen de cuatro ensayos clínicos pivotaes, doble ciego y controlados con placebo con un total de 512 pacientes tratados con Copaxone y 509 pacientes tratados con placebo hasta 36 meses. Tres ensayos en EM remitente-recurrente (EMRR) incluyeron un total de 269 pacientes tratados con Copaxone y 271 pacientes tratados con placebo hasta 35 meses. El cuarto ensayo, en pacientes que habían experimentado un primer episodio clínico y fueron determinados como de alto riesgo para desarrollar EM clínicamente definida, incluyó 243 pacientes tratados con Copaxone y 238 pacientes tratados con placebo durante un periodo de tiempo de hasta 36 meses.

Sistema órgano clase (SOC)	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección, Gripe	Bronquitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rinitis, Abscesos dentales, Candidiasis	Absceso, Celulitis, Forúnculo, Herpes zoster, Pielonefritis		

		vaginal*			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Neoplasma cutáneo benigno, Neoplasma	Cáncer de piel		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfadenopatía*	Leucocitosis, Leucopenia, Esplenomegalia Trombocitopenia, Morfología anormal de linfocitos		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica		
Trastornos endocrinos			Bocio, Hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, Aumento de peso*	Intolerancia al alcohol, Gota Hiperlipidemia, Hipernatremia, Descenso de la ferritina sérica		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad*, Depresión	Nerviosismo	Sueños anormales, Estado confusional, Euforia, Alucinaciones, Hostilidad, Manía, Trastornos de la personalidad, Intento de suicidio		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza,	Disgeusia, Hipertonía, Migraña, Trastorno del habla, Síncope, Temblor*	Síndrome del túnel carpiano, Trastorno cognitivo, Convulsión, Disgrafía, Dislexia, Distonía, Disfunción motora, Mioclonus, Neuritis, Bloqueo neuromuscular, Nistagmo, Parálisis, Parálisis del nervio peroneo, Estupor, Defecto del campo visual		
Trastornos oculares		Diplopía, Trastornos oculares*	Cataratas, Lesión de la córnea, Ojo seco, Hemorragia		

			ocular, Ptosis del párpado, Midriasis, Atrofia óptica		
Trastornos del oído y del laberinto		Trastorno auditivo			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones*, Taquicardia*	Extrasístoles, Bradicardia sinusal, Taquicardia paroxística		
Trastornos vasculares	Vasodilatación*		Varices		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*	Tos, Rinitis estacional	Apnea, Epistaxis, Hiperventilación, Laringoespasma, Enfermedad pulmonar, Sensación de asfixia		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas*	Trastornos anorrectales, Estreñimiento, Caries dental, Dispepsia, Disfagia, Incontinencia fecal, Vómitos*	Colitis, Pólipos en el colon, Enterocolitis, Eructos, Úlcera esofágica, Periodontitis, Hemorragia rectal, Distensión de la glándula salivar		
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anormales	Colelitiasis, Hepatomegalia	Hepatitis tóxica, Daño hepático	Fallo hepático [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash*	Equimosis, Hiperhidrosis, Prurito, Trastornos de la piel*, Urticaria	Angioedema, Dermatitis de contacto, Eritema nodular, Nódulo cutáneo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Dolor de espalda*	Dolor de cuello	Artritis, Bursitis, Dolor en flancos, Atrofia muscular, Osteoartritis		
Trastornos renales y urinarios		Urgencia urinaria, Polaquiuria, Retención urinaria	Hematuria, Nefrolitiasis, Trastornos del tracto urinario, Anomalías en la orina		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Congestión mamaria, Disfunción eréctil, Prolapso pélvico, Priapismo, Trastorno		

			prostático, Frotis cervical anormal, Trastorno Testicular, Hemorragia vaginal, Trastorno vulvovaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Dolor torácico*, Reacciones en el Punto de Inyección*§, Dolor*	Escalofríos*, Edema facial*, Atrofia en el lugar de inyección *, Reacción local*, Edema periférico, Edema, Pirexia	Quiste, Resaca, Hipotermia, Reacción Inmediata Post-Inyección, Inflamación, Necrosis en el lugar de inyección, Alteración de la membrana mucosa		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Síndrome post-vacunal		

Con una incidencia mayor del 2% (>2/100) en el grupo tratado con Copaxone que en el grupo tratado con placebo. La reacción adversa sin el símbolo representa una diferencia menor o igual al 2%.

§ El término “reacciones en el lugar de inyección” (varios tipos) comprende todos los efectos adversos que ocurren en el lugar de inyección excluyendo atrofia en el lugar de inyección y necrosis en el lugar de inyección, que se presentan separadamente dentro de la tabla.

* Incluye términos en relación con la lipoatrofia localizada en los lugares de inyección

#Se notificaron pocos casos con trasplante hepático.

En el cuarto ensayo descrito anteriormente, la fase de tratamiento abierto siguió a un periodo controlado con placebo (ver sección 5.1). No se observaron cambios en el perfil de riesgo conocido de Copaxone durante el periodo de seguimiento de fase abierta de hasta 5 años.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Se pueden producir reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han comunicado algunos casos de sobredosis con Copaxone (hasta 300 mg de acetato de glatiramero). Estos casos no se asociaron con ninguna otra reacción adversa aparte de las mencionadas en la sección 4.8.

Tratamiento

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitorizados y debe instaurarse el tratamiento sintomático y de soporte apropiados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Otros inmunoestimulantes.
Código ATC: L03AX13.

Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual el acetato de glatiramero ejerce su acción terapéutica en los pacientes con formas recurrentes de EM no está completamente dilucidado pero presumiblemente implica la modulación de los procesos inmunes. Estudios en animales y en pacientes con EM sugieren que el acetato de glatiramero actúa en las células inmunes innatas, incluyendo monocitos, células dendríticas y células B, que a su vez modulan las funciones adaptativas de las células B y T induciendo la secreción de citoquinas antiinflamatorias y reguladoras. Si el efecto terapéutico está mediado por los efectos celulares descritos anteriormente no se conoce debido a que la patofisiología de la EM se entiende únicamente parcialmente.

Eficacia clínica y seguridad

EMRR

Un total de 269 pacientes han sido tratados con Copaxone, en tres ensayos controlados. El primero fue un estudio de dos años que incluyó 50 pacientes (Copaxone n = 25, placebo n = 25) que fueron diagnosticados de EM remitente-recurrente con los criterios estándar de aplicación en aquel momento, y que habían tenido al menos dos ataques de disfunción neurológica (exacerbaciones) durante los dos años anteriores. El segundo estudio aplicó los mismos criterios de inclusión e incluyó 251 pacientes tratados durante 35 meses (Copaxone n = 125, placebo n = 126). El tercer estudio fue un estudio de nueve meses que incluyó 239 pacientes (Copaxone n = 119, placebo n = 120) y en el que los criterios de inclusión fueron similares a los del primer y segundo estudios con el criterio adicional de que los pacientes debían presentar al menos una lesión captante de gadolinio en la Resonancia Magnética de cribado.

En los ensayos clínicos en pacientes con EM que recibieron Copaxone, se observó una reducción significativa en el número de recaídas en comparación con placebo.

En el mayor estudio controlado, el porcentaje de recaídas se redujo en un 32%, de 1,98 con placebo a 1,34 con acetato de glatiramero.

Se dispone de información de 103 pacientes tratados con Copaxone durante doce años.

Copaxone también ha demostrado efectos beneficiosos frente a placebo sobre los parámetros de imagen por resonancia magnética relevantes en la EM remitente-recurrente.

Copaxone 20 mg/ml: En el estudio controlado 9001/9001E, en el que participaron 251 pacientes, que fueron seguidos durante hasta 35 meses (incluida una extensión de fase ciega 9001E del estudio 9001), el porcentaje acumulado de pacientes que desarrollaron una discapacidad de progresión confirmada de 3 meses fue de un 29,4 % para pacientes tratados con placebo y de un 23,2% para pacientes tratados con Copaxone (p=0,199).

No existe evidencia de que el tratamiento con Copaxone tenga un efecto sobre la duración o severidad de la recaída.

Actualmente no existe evidencia para el uso de Copaxone en pacientes con enfermedad progresiva primaria o secundaria.

Síndrome clínico aislado sugestivo de EM

Un estudio controlado con placebo en el que participaron 481 pacientes (Copaxone n=243, placebo n=238) se llevó a cabo en pacientes con una manifestación neurológica unifocal, aislada, bien definida y RM características altamente sugestivas de EM (al menos dos lesiones cerebrales en la RM T2- potenciadas, mayores de 6 mm de diámetro). Se debe excluir cualquier enfermedad distinta de la EM que pudiera explicar mejor los signos y síntomas que presenta el paciente. El periodo controlado con placebo fue seguido por un tratamiento abierto: Los pacientes que presentaban síntomas de EM o eran asintomáticos durante 3 años, lo que ocurriera primero, fueron asignados a un tratamiento con la sustancia activa en fase abierta por un periodo adicional de dos años, sin exceder una duración máxima total de tratamiento de 5 años. De los 243 pacientes inicialmente aleatorizados para recibir Copaxone, 198 continuaron el tratamiento con Copaxone en fase abierta. De los 238 pacientes inicialmente aleatorizados para recibir placebo, 211 cambiaron a tratamiento con Copaxone en fase abierta.

Durante el periodo controlado con placebo de hasta tres años, Copaxone retrasó la progresión del primer acontecimiento clínico a esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) de acuerdo con los criterios de Poser de forma estadísticamente y clínicamente significativa, correspondiendo a una reducción del riesgo del 45% (Cociente de riesgos = 0,55; IC 95 % [0,40; 0,77], valor-p=0,0005). La proporción de pacientes que pasaron a EMCD fue de 43% para el grupo placebo y de 25% para el grupo con Copaxone.

El efecto favorable del tratamiento con Copaxone sobre placebo se demostró también en 2 variables secundarias para RM, en número de nuevas lesiones en T₂ y el volumen de la lesión en T₂.

Se realizaron análisis en los subgrupos *post-hoc*, en pacientes con diferentes características basales para identificar una población con alto riesgo de desarrollar el segundo ataque. Para sujetos con una RM basal con al menos una lesión en T1 resaltada con gadolinio y 9 o más lesiones T2, la conversión a EMCD fue evidente para el 50% de los sujetos con placebo vs el 28% de los sujetos con Copaxone en 2,4 años. Para sujetos con 9 o más lesiones a nivel basal la conversión a EMCD fue más evidente para el 45% de los sujetos con placebo vs. el 26% en el grupo Copaxone, en 2,4 años. No obstante, se desconoce el impacto del tratamiento temprano con Copaxone en la evolución a largo plazo de la enfermedad, incluso en estos subgrupos de alto riesgo, ya que el estudio se diseñó principalmente para evaluar el tiempo hasta el segundo brote. En cualquier caso, el tratamiento sólo debería considerarse para pacientes clasificados como de alto riesgo.

El efecto mostrado en la fase controlada con placebo se mantuvo durante el periodo de seguimiento a largo plazo de hasta 5 años. El tiempo de conversión desde el primer acontecimiento clínico a EMCD se prolongó con el tratamiento temprano con Copaxone en comparación con el tratamiento tardío, lo que refleja una reducción riesgo del 41% con el tratamiento temprano versus tratamiento tardío (Cociente de riesgos = 0,59, IC 95% [0,44; 0,80], valor-p = 0,0005). La proporción de sujetos en el grupo de inicio tardío que progresó fue mayor (49,6%) en comparación con los del grupo de inicio temprano (32,9%)

Un efecto consistente a favor del tratamiento temprano vs el tratamiento tardío en el tiempo fue mostrar el número anual de lesiones durante el periodo completo del estudio como nuevas lesiones T1 resaltadas con gadolinio (reducción de 54%, p <0,0001), nuevas lesiones T2 (reducción de 42%, p <0,0001) y nuevas lesiones T1 hipointensas (reducción de 52%, p <0,0001). También se observó una reducción del efecto a favor del tratamiento temprano versus tratamiento tardío por el número total de nuevas lesiones T1 resaltadas con gadolinio (reducción de 46%, p = 0,001), volumen de lesión T1 resaltada con gadolinio (una media de diferencia de -0,06 ml, p <0,001), así como el número total de nuevas lesiones T1 hipointensas (reducción de un 46%, p <0,001) medido durante el período de estudio completo.

No se observaron diferencias apreciables entre cohortes de inicio temprano e inicio tardío tanto por volumen de lesión T1 hipointensa como por atrofia cerebral en 5 años. Sin embargo, el análisis de la atrofia cerebral como último valor observado (ajustado a la exposición al tratamiento) mostró una reducción en favor del tratamiento temprano con AG (la diferencia media del porcentaje de cambio en el volumen del cerebro fue 0,28%, p = 0,0209).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes. Los datos *in vitro* y los limitados datos obtenidos en voluntarios sanos indican que con la administración subcutánea de acetato de glatiramero, el principio activo, se absorbe fácilmente y una gran parte de la dosis se degrada rápidamente a fragmentos más pequeños en el tejido subcutáneo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción más allá de la información recogida en otras secciones de la Ficha Técnica. Debido a la falta de datos farmacocinéticos en humanos, no pueden establecerse los márgenes de exposición entre humanos y animales.

Se detectaron depósitos de complejos inmunes en los glomérulos renales en un pequeño número de ratas y monos tratados durante al menos 6 meses. En un estudio de dos años en ratas, no se observaron depósitos de complejos inmunes en los glomérulos renales.

Se ha detectado anafilaxis después de la administración a animales sensibilizados (cobayas o ratones). No se conoce la relevancia de estos datos en humanos.

La toxicidad en el lugar de la inyección fue un hallazgo común después de la administración repetida en animales.

En ratas se observó, en comparación con los controles, una ligera pero estadísticamente significativa reducción en el aumento de peso corporal en las crías nacidas de madres tratadas durante el embarazo y la lactancia a dosis subcutáneas ≥ 6 mg/kg/día (2,83 veces la dosis diaria máxima recomendada para un adulto de 60 kg en mg/m².) No se observaron otros efectos significativos en el crecimiento y desarrollo conductual de las crías.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Agua para Inyección

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior, para protegerlas de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C).
No congelar.

Si las jeringas precargadas no pueden conservarse en nevera, pueden ser conservadas entre 15 °C y 25 °C, una vez, durante un máximo de 1 mes.

Si después de este periodo de un mes Copaxone 20mg/ml jeringas precargadas no ha sido utilizado y está todavía dentro de su envase original, deberá volver a conservarse en nevera (2 °C y 8 °C).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa precargada de 1 ml que contiene solución inyectable de Copaxone consta de un cuerpo de jeringa de vidrio incoloro de tipo I con aguja incorporada, un vástago del émbolo de polipropileno transparente (poliestireno opcional), un tapón del émbolo de goma y un protector de la aguja.

Cada jeringa precargada está acondicionada individualmente en un envase blíster de PVC.

Copaxone está disponible en envases que contienen 7, 28 ó 30 jeringas precargadas de 1 ml de solución inyectable o un multienvase que contiene 90 (3 envases de 30) jeringas precargadas de 1 ml de solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf Arco Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.983

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha primera autorización: marzo de 2004

Fecha revalidación: 11 septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024