FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copaxone 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 jeringa precargada (1ml) de solución inyectable contiene 40 mg de acetato de glatiramero*, equivalentes a 36 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 del 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 en jeringa precargada (inyección).

Solución transparente libre de partículas visibles.
La solución inyectable tiene un pH de 5,5 -7,0 y una osmolaridad de alrededor de 300 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.

<u>Posología</u>
La dosis recomendada en adultos es de 40 mg de acetato de glatiramero (1 jeringa precargada) administrada como inyección subcutánea, tres veces por semana con un intervalo de separación de al menos 48 horas.
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 existe suficiente información disponible acerca del uso de Copaxone 40 mg/ml tres veces por semana en niños y adolescentes menores de 18 años de edad como para hacer ninguna recomendación de uso. Por lo tanto, Copaxone 40 mg/ml tres veces por semana 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.
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 precargadas 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.

Posología

Forma de administración

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 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.

Raramente se han comunicado convulsiones y/o reacciones alérgicas o anafilactoides.
Raramente podrían aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, broncoespasmo, anafilaxis o urticaria). Si las reacciones son graves, debe instaurarse el tratamiento adecuado y suspenderse el tratamiento con Copaxone.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 daños 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.
No existen datos sobre la interacción con el interferón beta.

En pacientes con Copaxone que están recibiendo concomitantemente corticosteroides se ha observado una incidencia elevada de reacciones en el lugar de la inyección.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La mayoría de los datos de seguridad sobre Copaxone se acumularon para Copaxone 20 mg/ml administrado en forma de inyección subcutánea una vez al día. En esta sección se presentan los datos de seguridad acumulados de cuatro ensayos controlados con placebo con Copaxone 20 mg/ml administrado una vez al día y de un ensayo controlado con placebo con Copaxone 40 mg/ml administrado tres veces por semana.

No se ha realizado una comparación directa de la seguridad entre Copaxone 20 mg/ml (administrado diariamente) y 40 mg/ml (administrado tres veces por semana) en un mismo estudio.

Copaxone 20 mg/ml (administrado una vez al día)
En todos los ensayos clínicos con Copaxone 20 mg/ml, 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 20 mg/ml (70%) que con las inyecciones de placebo (37%). Las reacciones en el lugar de inyección notificadas con mayor frecuencia, y que fueron notificadas más frecuentemente en pacientes tratados con Copaxone 20 mg/ml que con placebo, fueron eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad.

Una reacción, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas, ha sido descrita como reacción inmediata post-inyección: vasodilatación (enrojecimiento), 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 20 mg/ml 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 pivotales, doble ciego y controlados con placebo con un total de 512 pacientes tratados con Copaxone 20 mg/día 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 20 mg/día 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 20 mg/día 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, < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones e infestaciones	Infección, Gripe	Bronquitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rinitis, Abscesos dentales, Candidiasis vaginal*	Absceso, Celulitis, Forúnculo, Herpes zoster, Pielonefritis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Neoplasia cutánea benigna, 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			
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		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			neuromuscular Nistagmo, Parálisis, Parálisis del nervio peroneo, Estupor, Defecto del campo visual		
Trastornos oculares		Diplopía, Trastornos oculares*	Cataratas, Lesión de la cornea, 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, Laringoespasmo, 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, Artrosis		
Trastornos renales y urinarios		Urgencia urinaria, Polaquiuria,	Hematuria, Nefrolitiasis,		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Retención urinaria	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. No se observaron cambios en el perfil de riesgo conocido de Copaxone 20 mg/ml durante el periodo de seguimiento de fase abierta de hasta 5 años.

Se obtuvieron raras notificaciones de reacciones anafilactoides (≥1/10.000 a < 1/1.000) en pacientes con EM tratados con Copaxone en ensayos clínicos no controlados y en la experiencia post-comercialización de Copaxone.

<u>Copaxone 40 mg/ml (administrado tres veces por semana)</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La seguridad de Copaxone 40 mg/ml se evaluó conforme a los datos de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en pacientes con EMRR, con un total de 943 pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml tres veces por semana y 461 pacientes tratados con placebo durante 12 meses.

En general, el tipo de reacciones adversas medicamentosas observadas en los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml administrado tres veces por semana fueron las ya conocidas y etiquetadas para Copaxone 20 mg/ml administrado diariamente. En particular, las reacciones en el lugar de inyección (RLI) y las reacciones inmediatas post-inyección (RIPI) se comunicaron con menor frecuencia con Copaxone 40 mg/ml administrado tres veces por semana que con Copaxone 20 mg/ml administrado diariamente (35,5% frente a 70% para las RLI y 7,8% frente a 31% para las RIPI, respectivamente).

Un 36% de los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml notificaron reacciones en el lugar de inyección, frente a un 5% de los tratados con placebo. Un 8% de los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml notificaron reacciones inmediatas post-inyección, frente a un 2% de los tratados con placebo.

Cabe indicar algunas reacciones adversas específicas:

- Se observaron raramente respuestas anafilácticas (≥1/10.000, <1/1.000) en los pacientes con EM tratados con Copaxone 20 mg/ml en ensayos clínicos no controlados y en la experiencia poscomercialización. Las notificaron un 0,3% de los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml (poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a <1/100).
- No se notificaron necrosis en el lugar de inyección.
- Un 2,1% respectivamente de los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml notificaron eritema cutáneo y dolor en una extremidad, no etiquetados para Copaxone 20 mg/ml (frecuentes: ≥ 1/100 a <1/10).
- Un 0,1% respectivamente de los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml notificaron lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis tóxica (un paciente cada una)(poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100).

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

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: Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, otros inmunoestimulantes
Código ATC: L03AX13.

Mecanismo de acción
El mecanismo por el cual el acetato de glatiramero ejerce sus efectos terapéuticos en las formas recidivantes/recurrentes de la EM no está completamente dilucidado pero presumiblemente implica la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 anti-inflamatorias y reguladoras. Si el efecto terapéutico está mediado por los efectos celulares descritos anteriormente no se conoce debido a que la pato-fisiología de la EM se entiende únicamente parcialmente.

Eficacia clínica y seguridad
Esclerosis múltiple remitente-recurrente
La evidencia que respalda la eficacia de la inyección de Copaxone 40 mg/ml administrado por vía subcutánea tres veces por semana en la reducción de la frecuencia de las recaídas deriva de un ensayo controlado con placebo de 12 meses.

En el ensayo clínico pivotal la esclerosis múltiple remitente-recurrente se caracterizó por o bien al menos una recaída documentada en los 12 últimos meses, o bien al menos dos recaídas documentadas en los 24 últimos meses o una recaída documentada entre los 12 y 24 últimos meses con al menos una lesión captante de gadolinio en T1 documentada en una resonancia magnética efectuada en los 12 últimos meses.
La variable principal de valoración fue el número total de recaídas confirmadas. Las variables secundarias de RM incluían el número acumulado de lesiones nuevas/crecientes en T2 y el número acumulado de lesiones captantes en las imágenes ponderadas en T1, ambas medidas en los meses 6 y 12.

Se aleatorizó a un total de 1.404 pacientes en una proporción 2:1 a recibir Copaxone 40 mg/ml (n = 943) o placebo (n = 461). Ambos grupos de tratamiento eran comparables en cuanto a sus características demográficas basales, las características patológicas de la EM y los parámetros de RM. Los pacientes habían tenido una mediana de 2,0 recaídas en los 2 años previos a la fase de cribado**.**

En comparación con el placebo, los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/ml tres veces por semana presentaron reducciones relevantes y estadísticamente significativas en la variable principal y las variables secundarias de valoración, que concuerdan con el efecto terapéutico de Copaxone 20 mg/ml administrado diariamente.
En la tabla siguiente se presentan los valores de la variable principal y las variables secundarias de valoración para la población por intención de tratar:

Variable de valoración	**Estimaciones medias ajustadas**		**Valor de p**
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	**Placebo (N = 461)**	
Tasa de recaída anualizada (TRA)	0,331	0,505	p<0,0001
Diferencia de riesgo absoluta * (intervalos de confianza del 95%)	-0,174 [-0,2841 a -0,0639]		
Número acumulado de lesiones nuevas/crecientes en T2 en los meses 6 y 12	3,650	5,592	p<0,0001
Razón de tasas** (intervalos de confianza del 95%)	0,653 [0,546 a 0,780]		
Número acumulado de lesiones captantes en imágenes ponderadas en T1 en los meses 6 y 12	0,905	1,639	p<0,0001
Razón de tasas ** (intervalos de confianza del 95%)	0,552 [0,436 a 0,699]		

*La diferencia de riesgo absoluta se define como la diferencia entre la TRA media ajustada de AG 40 mg tres veces por semana y la TRA media ajustada del placebo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

** La razón de tasas se define como el cociente entre las tasas medias ajustadas de AG 40 mg tres veces por semana y el placebo.

No se ha realizado una comparación directa de la eficacia y la seguridad entre Copaxone 20 mg/ml (administrado diariamente) y 40 mg/ml (administrado tres veces por semana) en un mismo estudio.

Copaxone 40 mg/ml: La proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 3 meses (PDC) fue un criterio de valoración exploratorio en un estudio a 12 meses controlado con placebo (GALA). El 3% y el 3,5 % de los pacientes tratados con placebo y Copaxone experimentaron, respectivamente, 3 meses de PDC (odds ratio, OR [95% CI]: 1.182 [0,661, 2.117]) (p=0,5726). Incluyendo la extensión del estudio abierto (hasta 7 años), el tiempo PDC de hasta 6 meses fue un punto final exploratorio .La razón de riesgo (HR) [95% CI] para el intento de tratar la cohorte fue de 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898), comparando el comienzo temprano del grupo Copaxone con el grupo de inicio tardío.

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

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/m^2.). No se observaron otros efectos significativos en el crecimiento y desarrollo conductual de las crías.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421)
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 (2ºC y 8ºC).
No congelar.

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

Si después de este periodo de un mes Copaxone jeringas precargadas no ha sido utilizado y todavía está dentro de su envase original, se deberá volver a conservar en nevera (2ºC y 8ºC).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa precargada que contiene solución inyectable de Copaxone 40 mg/ml consta de un cuerpo de jeringa de vidrio incoloro de tipo I con aguja incorporada, un vástago del émbolo de polipropileno azul (poliestireno opcional), un tapón del émbolo de goma y un protector de la aguja.

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

Copaxone 40 mg/ml está disponible en envases que contienen 3, 12 o 36 jeringas precargadas de 1 ml de solución inyectable o en un multienvase que contiene 36 (3 envases de 12) 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

Copaxone 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada, nº registro: 79515

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Fecha de la primera autorización de comercialización: 16 de febrero 2015
Fecha de la última renovación: 16 de octubre de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024