

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyl 20 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 18 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.

* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: acido L-glutammico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, in intervalli di frazione molare rispettivamente di 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 e 0,300-0,374. Il peso molecolare medio di glatiramer acetato è compreso fra 5.000-9.000 dalton. A causa della complessità della sua composizione, nessun polipeptide specifico può essere pienamente caratterizzato anche in termini di sequenza aminoacidica, sebbene la composizione finale di Glatiramer acetato non sia completamente random.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida da incolore a lievemente giallognola/brunstra, priva di particelle visibili.

La soluzione iniettabile ha un pH di 5.5 – 7.0 e un'osmolarità di circa 265 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glatiramer acetato è indicato per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulla popolazione nella quale è stata stabilita l'efficacia).

Glatiramer acetato non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'inizio del trattamento con glatiramer acetato deve essere eseguito sotto controllo da parte di un neurologo o di un medico esperto nel trattamento della SM.

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea una volta al giorno.

Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato.

Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

Anziani

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Compromissione renale

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di glatiramer acetato nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Tuttavia, dati limitati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza in adolescenti da 12 a 18 anni che ricevono 20 mg di glatiramer acetato al giorno sottocute sia simile a quello

osservato negli adulti.

Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer acetato in bambini sotto i 12 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Copemyl è per uso sottocutaneo.

I pazienti devono essere istruiti sulle tecniche di auto-iniezione e devono essere seguiti da un operatore sanitario la prima volta che si iniettano da soli il prodotto e nei 30 minuti successivi.

Deve essere scelta una diversa sede per ogni iniezione, in modo da ridurre le possibilità di un'eventuale irritazione o di dolore nella sede dell'iniezione. Le sedi dell'auto-iniezione comprendono l'addome, le braccia, le anche e le cosce.

Se i pazienti desiderano effettuare l'iniezione con un dispositivo di iniezione, è disponibile il dispositivo MyJect. Il dispositivo MyJect è un autoiniettore da utilizzare con le siringhe preriempite di Copemyl e non è stato testato con altre siringhe preriempite. Il dispositivo MyJect deve essere utilizzato come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva (glatiramer acetato) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Glatiramer acetato deve essere somministrato esclusivamente per via sottocutanea. Glatiramer acetato non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato, può verificarsi una reazione associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazioni o tachicardia (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi sintomi è di breve durata e si risolve spontaneamente senza lasciare alcuna conseguenza. Se si manifesta un evento avverso grave, il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con glatiramer acetato e contattare il medico curante o un medico del pronto soccorso. Un trattamento sintomatico può essere istituito a discrezione del medico.

Non vi sono evidenze che suggeriscano che qualche particolare gruppo di pazienti sia esposto ad un rischio speciale per queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra glatiramer acetato a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento.

Convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche sono state riportate raramente.

Raramente possono verificarsi reazioni gravi di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere glatiramer acetato.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati rilevati nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con glatiramer acetato. I livelli massimi sono stati raggiunti dopo una durata media del trattamento di 3-4 mesi e, successivamente, sono diminuiti e si sono stabilizzati ad un livello leggermente superiore a quello basale.

Non vi sono evidenze che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer

acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi l'efficacia clinica di glatiramer acetato.

In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con glatiramer acetato. Sebbene non vi siano prove di un deposito a livello glomerulare di immunocomplessi nei pazienti, non si può escludere tale possibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni fra glatiramer acetato e altri farmaci non sono state valutate formalmente.

Le osservazioni dagli studi clinici disponibili e dall'esperienza successiva alla commercializzazione, non suggeriscono alcuna significativa interazione del glatiramer acetato con le terapie comunemente usate nei pazienti con SM, compreso l'uso contemporaneo di corticosteroidi fino a 28 giorni.

Uno studio *in vitro* fa ritenere che glatiramer acetato in circolo si leghi in misura elevata alle proteine plasmatiche, ma che non venga spostato dalla fenitoina o dalla carbamazepina e che non sposti esso stesso la fenitoina o la carbamazepina. Tuttavia, dato che glatiramer acetato ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati attuali sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di glatiramer acetato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se glatiramer acetato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti non sono stati osservati effetti significativi sulla prole, ad eccezione di una lieve riduzione degli aumenti di peso corporeo nella progenie delle madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3).

Un rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con glatiramer acetato tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In tutti gli studi clinici le reazioni avverse osservate più frequentemente sono state reazioni nella sede dell'iniezione che sono state segnalate dalla maggior parte dei pazienti trattati con glatiramer acetato. In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con glatiramer acetato (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni nella sede di iniezione segnalate più di frequente erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità e rari casi di lipoatrofia e di necrosi cutanea.

E' stata descritta come reazione immediata post iniezione una reazione associata ad almeno

uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione, dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia (vedere paragrafo 4.4). Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di glatiramer acetato. Almeno un componente di questa reazione immediata post iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con glatiramer acetato rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. Questi dati derivano da quattro studi clinici pivotal, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi. Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi. Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni, Influenza	Bronchite, gastroenterite, Herpes simplex, otite media, rinite, ascesso dentale, candidiasi vaginale*	Ascessi, cellulite, foruncolosi, Herpes zoster, pielonefrite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumore benigno della cute, neoplasie	Cancro della cute
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia *	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, sodio ematico aumentato, ferritina sierica diminuita
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbo della personalità, tentato suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonia, emicrania, disturbo del linguaggio, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, neurite, blocco neuromuscolare, nistagmo, paralisi, paralisi del nervo peroneale, stupore, difetto del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione della cornea, occhio secco, emorragia oculare, ptosi palpebrale, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione *		Vene varicose

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologia polmonare, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologia ano-rettale, stipsi, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipo del colon, enterocolite, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrandimento delle ghiandole salivari
Patologie epatobiliari		Prova di funzione epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Ecchimosi, iperidrosi, prurito, patologia della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza della minzione, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologia delle vie urinarie, alterazione dell'urina
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Congestione mammaria, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, patologia della prostata, striscio cervicale anormale, patologia del testicolo, emorragie vaginali, patologia vulvovaginale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni in sede di iniezione*§, dolore*	Brividi*, edema della faccia*, atrofia in sede di iniezione ♣, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, postumi, ipotermia, reazione immediata post iniezione, infiammazione, necrosi in sede di iniezione, patologia della mucosa.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post- vaccinale

* incidenza di più del 2% (>2/100) maggiore nel gruppo trattato con glatiramer acetato rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo * riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ il termine “reazioni in sede di iniezione” (varie tipologie) include tutti gli eventi avversi osservati nella sede di iniezione ad eccezione dell’atrofia e della necrosi nella sede di iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

♣ include i termini correlati alla lipoatrofia localizzata nella sede di iniezione.

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun cambiamento nel profilo di rischio noto di glatiramer acetato durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni.

Segnalazioni di reazioni da ipersensibilità (inclusi rari casi di anafilassi, >1/10000, <1/1000) sono state riportate da pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del glatiramer acetato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con glatiramer acetato (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8.

Trattamento In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo e bisogna istituire una terapia sintomatica e di sostegno appropriata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, altri immunomodulatori.

Codice ATC: L03AX13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo mediante il quale glatiramer acetato esercita effetti terapeutici in forme recidivanti di SM non è del tutto chiarito, ma si presume che implichi la modulazione dei processi immunitari. Studi su animali e su pazienti affetti da SM suggeriscono che il glatiramer acetato agisca sulle cellule immunitarie innate, inclusi monociti, cellule dendritiche e cellule B, che a loro volta modulano le funzioni adattive delle cellule B e T inducendo la secrezione di citochine antinfiammatorie e regolatorie. Non è noto se l'effetto terapeutico sia mediato dagli effetti cellulari sopra descritti perché la fisiopatologia della SM è nota solo parzialmente.

Efficacia clinica e sicurezza

Sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS):

Un totale di 269 pazienti è stato trattato con glatiramer acetato in tre studi controllati. Il primo era uno studio della durata di due anni eseguito in 50 pazienti (glatiramer acetato n. = 25, placebo n. = 25); ai quali era stata diagnosticata, mediante l'applicazione di criteri standard allora vigenti, la sclerosi multipla (SM) recidivante con fasi di remissione e con almeno due attacchi di disfunzione neurologica (esacerbazioni) nel precedente periodo di due anni. Il secondo studio utilizzava i medesimi criteri di inclusione e comprendeva 251 pazienti trattati per un massimo di 35 mesi (glatiramer acetato n. = 125, placebo n. = 126). Il terzo studio era uno studio della durata di nove mesi che comprendeva 239 pazienti (glatiramer acetato n. = 119, placebo n. = 120) e dove i criteri di inclusione erano simili a quelli del primo e del secondo studio con l'aggiunta di un ulteriore criterio, ovvero che i pazienti dovevano avere almeno una lesione captante gadolinio evidenziata con la risonanza magnetica (RMI).

In studi clinici eseguiti in pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato, è stata osservata una significativa riduzione del numero di recidive rispetto al placebo.

Nel più grande studio controllato che sia stato eseguito, la percentuale di recidive è diminuita del 32% e precisamente da 1,98 nei pazienti che assumevano il placebo a 1,34 nei pazienti che assumevano glatiramer acetato.

Sono disponibili i dati relativi all'esposizione di 103 pazienti trattati con glatiramer acetato per un periodo totale di dodici anni.

Glatiramer acetato ha dimostrato benefici rispetto al placebo anche sui parametri MRI pertinenti alla SM recidivante con remissione.

Glatiramer acetato 20 mg/mL: nello studio controllato 9001/9001E, nel quale sono stati arruolati 251 pazienti che sono stati seguiti fino a 35 mesi (inclusa un'estensione della fase in cieco 9001E dello studio 9001), la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato progressione della disabilità confermata a 3 mesi è stata del 29,4% per il placebo e del 23,2% per i pazienti trattati con glatiramer acetato (p=0,199).

Non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia un effetto sulla durata o sulla gravità delle recidive.

Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di glatiramer acetato in pazienti affetti dalla malattia progressiva primaria o secondaria.

Primo evento clinico indicativo di sclerosi multipla:

Uno studio controllato con placebo che comprendeva 481 pazienti (glatiramer acetato n. = 243, placebo n. = 238) è stato condotto in soggetti con una manifestazione neurologica singola, ben definita, unifocale e con caratteristiche MRI fortemente indicative di SM (almeno due lesioni cerebrali, evidenziate con la RMI pesate in T2, superiori a 6 mm di diametro). Qualsiasi altra patologia, ad eccezione della SM, che poteva meglio interpretare i

segni e sintomi osservati nel paziente doveva essere esclusa. Il periodo di controllo con placebo è stato seguito da una fase di trattamento in aperto: ai pazienti che presentavano sintomi da SM o che erano asintomatici per tre anni, a seconda di ciò che si verificava per primo, veniva assegnato un trattamento con la sostanza attiva in aperto per un ulteriore periodo di due anni, non superando una durata massima di trattamento totale pari a 5 anni. Dei 243 pazienti randomizzati inizialmente a glatiramer acetato 198 hanno continuato il trattamento con glatiramer acetato nella fase in aperto. Dei 238 pazienti randomizzati inizialmente a placebo, 211 sono passati al trattamento con glatiramer acetato nella fase in aperto.

Durante il periodo di trattamento controllato con placebo fino a tre anni, glatiramer acetato ha ritardato la progressione dal primo evento clinico alla sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS) secondo i criteri di Poser in maniera significativa sia dal punto di vista statistico che clinico corrispondente a una riduzione del rischio del 45% (rapporto di rischio (HR) = 0,55; 95% CI [0,40; 0,77], $p=0,0005$). La percentuale di pazienti che avevano sviluppato CDMS era del 43% per il gruppo trattato con placebo e del 25% per il gruppo trattato con glatiramer acetato.

L'effetto favorevole del trattamento con glatiramer acetato rispetto a placebo è stato anche dimostrato in due endpoint secondari sui parametri di RMI, cioè il numero di nuove lesioni pesate in T2 ed il volume delle lesioni in T2.

Sono state eseguite delle analisi di sottogruppo *post-hoc* in pazienti che presentavano diverse caratteristiche al basale con lo scopo di identificare una popolazione ad alto rischio di sviluppare un secondo attacco. Nei soggetti che presentavano al basale almeno una lesione pesata in T1 captante gadolinio evidenziata con RMI e 9 o più lesioni in T2, il passaggio alla CDMS è stato evidente nel 50% dei soggetti trattati con placebo rispetto al 28% dei soggetti trattati con glatiramer acetato per un periodo di 2,4 anni. Per i soggetti con 9 o più lesioni in T2 al basale, il passaggio alla CDMS è stato evidente nel 45% dei soggetti trattati con placebo rispetto al 26% dei soggetti trattati con glatiramer acetato per un periodo di 2,4 anni. Tuttavia, l'impatto del trattamento precoce con glatiramer acetato in relazione all'evoluzione della malattia a lungo termine non è noto anche in questi sottogruppi di pazienti ad alto rischio, poiché il disegno dello studio era principalmente quello di valutare il tempo che intercorreva tra l'insorgenza del primo evento clinico ed il secondo. In ogni caso, si deve prendere in considerazione il trattamento soltanto per i pazienti considerati ad alto rischio. L'effetto dimostrato nella fase di controllo con placebo è stato mantenuto nel periodo di follow-up a lungo termine fino a 5 anni. Il tempo per la progressione dal primo evento clinico alla CDMS si è prolungato con il trattamento precoce con glatiramer acetato rispetto al trattamento ritardato, evidenziando una riduzione del rischio del 41% con il trattamento precoce rispetto a quello tardivo (rapporto di rischio = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], $p=0,0005$). La proporzione di soggetti che hanno progredito a CDMS nel gruppo con trattamento ritardato è stata superiore (49,6%) rispetto a quella nel gruppo con trattamento precoce (32,9%).

Un consistente effetto nel tempo a favore del trattamento precoce rispetto a quello tardivo, è stato evidenziato nel numero annualizzato di lesioni durante l'intero periodo di studio per le nuove lesioni in T1 captanti gadolinio (ridotte del 54%; $p<0,0001$), le nuove lesioni in T2 (ridotte del 42%; $p<0,0001$) e le nuove lesioni ipointense in T1 (ridotte del 52%; $p<0,0001$). Un effetto sulla riduzione, a favore del trattamento precoce rispetto a quello tardivo, è stato osservato anche nel numero totale di nuove lesioni T1 captanti gadolinio (ridotte del 46%; $p=0,001$), nel volume della lesione T1 captanti gadolinio (differenza media di -0,06 ml; $p<0,001$), così come nel numero totale di nuove lesioni ipointense in T1 (ridotte del 46%; $p<0,001$) misurate durante l'intero periodo di studio.

Non sono state osservate differenze rilevanti tra il gruppo con trattamento precoce e quello ritardato, né nel volume delle lesioni ipointense in T1 né nell'atrofia cerebrale, durante i 5 anni. Tuttavia, l'analisi dell'atrofia cerebrale, all'ultimo valore osservato (aggiustato in base

all'esposizione al trattamento), ha mostrato una riduzione a favore del trattamento precoce con glatiramer acetato (la differenza media di variazione percentuale del volume cerebrale è stato dello 0,28%; p=0,0209).

Copemyl è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono fornite sul sito dell'indice dei prodotti di MRI; <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti. I dati ottenuti *in vitro* e i dati limitati raccolti da volontari sani indicano che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva è prontamente assorbita e che gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione, oltre alle informazioni comprese in altre sezioni del RCP. A causa della mancanza di dati farmacocinetici per l'uomo, non è possibile stabilire i margini di esposizione tra uomo e animale.

In un numero limitato di ratti e scimmie trattati per almeno sei mesi è stato riferito il deposito di immunocomplessi nei glomeruli renali. Nel corso di uno studio sul ratto durato due anni, non è emersa alcuna indicazione di depositi di immunocomplessi nei glomeruli renali.

In seguito alla somministrazione ad animali sensibilizzati (cavie o ratti), sono stati segnalati casi di anafilassi. Non si sa se questi dati abbiano rilevanza per l'uomo.

La tossicità nella sede di iniezione era una evidenza comune dopo ripetute somministrazioni agli animali.

Nei ratti è stata osservata una lieve ma statisticamente significativa riduzione dell'aumento di peso corporeo della prole nata da madri trattate durante la gravidanza e durante l'allattamento a dosi sottocutanee ≥ 6 mg/kg/giorno (2,83 volte la dose giornaliera massima raccomandata in mg/m² per un adulto di 60 kg) rispetto al controllo. Non sono stati osservati altri effetti significativi sulla crescita e sullo sviluppo comportamentale della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'imballaggio originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.

Se non è possibile conservare le siringhe preriempite in frigorifero, esse possono essere conservate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C) una sola volta fino ad un massimo di 1

mese.

Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di glatiramer acetato non sono state usate e sono ancora nella loro confezione originale devono essere messe in frigorifero (2°C - 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il sistema di chiusura del contenitore consiste in una siringa di vetro cilindrica monouso, con un ago inserito. Un tappo di gomma (bromo butile, tipo I) è inserito nel cilindro per la chiusura ed agisce come un pistone durante l'iniezione. Un'asta con funzione di guida è avvitata nel tappo. L'ago è coperto da una protezione.

Il volume della soluzione nella siringa è di 1,0 ml.

7 siringhe preriempite
28 siringhe preriempite
30 siringhe preriempite
90 (3x30) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043860016 - "20 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita"
7 Siringhe
043860028 - "20 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita"
28 Siringhe
043860030 - "20 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita"
30 Siringhe
043860042 - "20 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Priempita"
90 (3x30) Siringhe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: