

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copemyltri 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato\*, equivalenti a 36 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.

\* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: L-acido glutammico, L-alanina, L-tirosina ed 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 nell'intervallo 5.000-9.000 dalton

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

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

La soluzione iniettabile ha un pH di 5.5 – 7.0 e un'osmolarità di circa 300 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

##### *Posologia*

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana a distanza di almeno 48 ore l'una dall'altra.

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.

##### *Popolazione pediatrica*

Bambini e adolescenti: non sono stati condotti studi clinici o studi di farmacocinetica su glatiramer acetato in bambini o adolescenti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di glatiramer 40 mg/ml tre volte alla settimana in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana non deve essere utilizzato in questa popolazione.

##### *Popolazioni speciali*

###### Pazienti anziani:

Glatiramer acetato non è stato studiato specificamente nell'anziano.

###### Pazienti con danno renale:

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

##### *Modo di somministrazione*

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 ogni giorno una diversa sede per l'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.

#### **4.3 Controindicazioni**

Glatiramer acetato è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva 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.

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

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dall'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. 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 a maggior rischio 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.

Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta.

In pazienti trattati con glatiramer acetato che ricevevano una concomitante somministrazione di corticosteroidi è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni nella sede dell'iniezione.

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 sull'uso di glatiramer 20 mg/ml sulle donne in gravidanza indicano che glatiramer acetato non causa malformazioni o tossicità fetale /neonatale. I dati sull'uso di glatiramer acetato 40 mg/ml sono coerenti con questi risultati. 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 non superi il rischio per il feto.

##### *Allattamento*

Non sono disponibili dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte materno umano. Bisogna usare cautela quando si somministra glatiramer acetato a madri che allattano al seno. Occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

#### **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**

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato come iniezione sottocutanea una volta al giorno. Questo paragrafo presenta i dati di sicurezza ottenuti in quattro studi controllati verso placebo su glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana.

Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno) e quella di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

##### Glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno)

In tutti gli studi clinici su glatiramer acetato 20 mg/ml 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 20 mg/ml (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, riportate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

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. 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 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml 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 20 mg/die 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 20 mg/die 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 20 mg/die e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, &lt;1/100)</b>
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		Test di funzionalità 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			Congestione mammaria, disfunzione

riproduttivo e della mammella			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 20 mg/ml durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni.

Segnalazioni rare (>1/10000, <1/1000) di reazioni anafilattoidi 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.

#### Glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana)

La sicurezza di glatiramer acetato 40 mg/ml è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, su pazienti affetti da RRMS; in totale, 943 pazienti sono stati trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana e 461 pazienti sono stati trattati con placebo per 12 mesi.

In generale, le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente. In particolare, reazioni avverse nella sede dell'iniezione (ISR, *injection site reactions*) e reazioni immediate dopo l'iniezione (IPIR, *immediate post-injection reactions*) sono state segnalate con una frequenza inferiore con glatiramer acetato 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente (rispettivamente 35,5% vs. 70% per le ISR e 7,8% vs. 31% per le IPIR).

Reazioni nella sede dell'iniezione sono state riferite dal 36% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Reazioni immediate dopo l'iniezione sono state riferite dall'8% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml, rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate alcune reazioni avverse specifiche:

- Risposte anafilattiche sono state osservate raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).
- Non sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione.
- Eritema cutaneo e dolore alle estremità, non descritti per glatiramer acetato 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno dal 2,1% dei pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml (comuni:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).
- Lesione epatica indotta da farmaci ed epatite tossica, osservate raramente nella sorveglianza post-marketing nei pazienti affetti da SM trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con glatiramer acetato 40 mg/ml (non comuni:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa"](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

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.

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: altri immunomodulatori.

Codice ATC: L03AX13.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM. Questa ipotesi è stata supportata dai risultati di studi condotti per approfondire le conoscenze riguardanti la patogenesi dell'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), una condizione che, in diverse specie animali, viene indotta mediante l'immunizzazione contro materiale contenente mielina derivato dal sistema nervoso centrale e che spesso viene utilizzato come modello animale sperimentale della SM. Studi condotti negli animali e su pazienti affetti da SM indicano che, in seguito alla sua somministrazione, vengono indotti e attivati alla periferia linfociti T suppressor specifici del glatiramer acetato.

*Sclerosi multipla recidivante-remittente*

Le evidenze a supporto dell'efficacia di glatiramer acetato 40 mg/ml soluzione iniettabile, somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana, nella riduzione della frequenza delle recidive derivano da uno studio controllato verso placebo della durata di 12 mesi.

Nello studio clinico pivotal, la sclerosi multipla recidivante remittente era caratterizzata da almeno una recidiva documentata negli ultimi 12 mesi, o da almeno due recidive documentate negli ultimi 24 mesi, o da una recidiva documentata tra gli ultimi 12 e gli ultimi 24 mesi, con almeno una lesione in T1 captante il gadolinio documentata tramite risonanza magnetica effettuata negli ultimi 12 mesi.

L'endpoint primario era il numero totale di recidive confermate. Gli endpoint secondari alla RMI includevano il numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 e il numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1, entrambe misurate ai mesi 6 e 12.

Un totale di 1404 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 2:1 a ricevere glatiramer acetato 40 mg/ml (n=943) o placebo (n=461). I due gruppi di trattamento erano paragonabili in termini di dati demografici basali, caratteristiche della SM e parametri della RMI. I pazienti presentavano una mediana di 2,0 recidive nei 2 anni precedenti lo screening.

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con glatiramer acetato 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni rilevanti e statisticamente significative negli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto del trattamento con glatiramer acetato 20 mg/ml somministrato giornalmente.

La seguente tabella presenta i valori degli endpoint primari e secondari per la popolazione *intent-to-treat*:

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Glatiramer acetato (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,00 01
Differenza del rischio assoluto* (intervalli di confidenza al 95%)	-0,174 [da -0,2841 a -0,0639]		
Numero cumulativo di lesioni nuove/ingrossate in T2 ai mesi 6 e 12	3,650	5,592	p<0,00 01
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni in miglioramento su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,00 01
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,552 [da 0,436 a 0,699]		

\* La differenza del rischio assoluto è definita come la differenza tra l'ARR medio aggiustato di GA 40 mg tre volte alla settimana e l'ARR medio aggiustato del placebo.

\*\* Il rapporto tra i tassi è definito come il rapporto tra i tassi medi aggiustati di GA 40 mg tre volte alla settimana e del placebo.



Non è stato effettuato un confronto diretto nello stesso studio tra l'efficacia e la sicurezza di glatiramer acetato 20 mg/ml (somministrato giornalmente) e quelle di glatiramer acetato 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana).

In questo studio di 12 mesi non vi sono prove che il trattamento con glatiramer acetato abbia avuto un effetto sulla progressione della disabilità o sulla durata delle recidive.

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

Copemyltri è un medicinale ibrido. Informazioni dettagliate sono disponibili 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione, genotossicità o cancerogenicità, 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.

## 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 di gomma. L'ago è coperto da una protezione.

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

3 siringhe preriempite  
12 siringhe preriempite  
36 (3x12) 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 Sp.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

#### **7.1 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045673011 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 3 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro  
045673023 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 12 Siringhe Preriempite da 1 ml in vetro  
045673035 - "40 Mg/ML Soluzione Iniettabile In Siringa Preriempita" 36(3x12) Siringhe Preriempite da 1ml in vetro

#### **7.2 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: .....

#### **8. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**