

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copaxone 20 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 siringa preriempita (1 ml) di soluzione iniettabile contiene 20 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 18 mg di glatiramer.

* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici, contenenti quattro amminoacidi naturali: acido L-glutammico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, in ambiti 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 e 9.000 dalton. A causa della sua complessità compositiva, nessun polipeptide specifico può essere completamente caratterizzato, anche in termini di sequenza amminoacidica, sebbene la composizione finale di glatiramer acetato non è del tutto casuale.

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

FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida priva di particelle visibili.

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

INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Copaxone è indicato per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla (SM) (vedere paragrafo 5.1 per informazioni importanti sulla popolazione in cui è stata stabilita l'efficacia).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'inizio del trattamento con Copaxone deve essere supervisionato da un neurologo o da un medico esperto nel trattamento della SM.

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato come iniezione 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.

Danno renale

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

Anziani

Copaxone non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di glatiramer acetato nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Tuttavia, gli scarsi dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza in adolescenti da 12 a 18 anni che ricevono 20 mg di Copaxone al giorno sottocute sia simile a quello osservato negli adulti. Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di Copaxone in bambini sotto i 12 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, Copaxone non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Copaxone 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 CSYNC.

Il dispositivo CSYNC è un autoiniettore da utilizzare con le siringhe preriempite di Copaxone e non è stato testato con altre siringhe preriempite. Il dispositivo CSYNC deve essere utilizzato come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Copaxone è controindicato nelle seguenti condizioni:

- ipersensibilità al principio attivo (glatiramer acetato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dopo l'iniezione di Copaxone, 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 Copaxone 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 in seguito a queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra Copaxone a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento.

Raramente sono state segnalate convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche.

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

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati riconosciuti nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con Copaxone. 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 prove che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi probabilmente l'efficacia clinica di Copaxone.

In pazienti con compromissione renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con Copaxone. 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 Copaxone e altri farmaci non sono state valutate formalmente.

Osservazioni provenienti da studi clinici esistenti e dall'esperienza post-marketing non suggeriscono alcuna interazione significativa di Copaxone con le terapie comunemente usate in pazienti con SM, incluso l'uso concomitante di corticosteroidi per un massimo di 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 Copaxone ha, teoricamente, la

possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali prodotti 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 Copaxone non causa malformazioni o tossicità fetale /neonatale. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone. In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con Copaxone (70%) rispetto a quanto segnalato dopo iniezioni di un placebo (37%). Le reazioni segnalate più di frequente nella sede dell'iniezione, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione, ipersensibilità e rari casi di lipoatrofia e necrosi cutanea.

Come reazione immediata dopo l'iniezione è stata descritta una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia (vedere paragrafo 4.4). Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di Copaxone. Almeno un componente di questa reazione immediata dopo l'iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31%

dei pazienti trattati con Copaxone rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 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, gastroenteriti, 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)		Neoplasie benigne della pelle, neoplasie	Cancro della pelle
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, aumento dei livelli di sodio nel

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
			sangue, diminuzione dei livelli sierici di ferritina
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, euforia, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbi della personalità, tentativi di suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonia, emicrania, disordini della parola, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, nevriti, blocco neuromuscolare, nistagmo, paralisi, paralisi del nervo peroneale, stupore, difetti del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione alla cornea, occhi secchi, emorragie oculari, ptosi palpebrali, midriasi, atrofia ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Disturbi dell'orecchio	
Patologie cardiache		Palpitazioni*, tachicardia*	Extrasistole, bradicardia

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
			sinusale, tachicardia parossistica
Patologie vascolari	Vasodilatazione*		Vene varicose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione, laringospasmo, patologie polmonari, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologie ano-rettali, costipazione, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipi al colon, enterocoliti, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrossamento delle ghiandole salivari
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea *	Ecchimosi, iperidrosi, prurito, patologie della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza minzionale, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologie del tratto urinario, disturbi urinari
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato			Ingorgo mammario,

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
riproduttivo e della mammella			disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, disfunzioni della prostata, striscio cervicale anormale, disturbo testicolare, emorragie vaginali, disturbi vulvovaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni al sito di iniezione*§, dolore*	Brividi*, edema facciale*, atrofia nella sede dell'iniezione*, reazioni locali*, edema periferico, edema, piressia	Cisti, effetti tipo postumi da sbornia, ipotermia, reazione immediata dopo l'iniezione, infiammazione, necrosi nella sede dell'iniezione, disturbi delle mucose.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinica

* incidenza superiore al 2% (>2/100) nel gruppo trattato con Copaxone rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo * riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ il termine "reazioni nella sede dell'iniezione" (varie tipologie) include tutti gli effetti indesiderati osservati nella sede dell'iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi nella sede dell'iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

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

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

Le seguenti segnalazioni di reazioni avverse sono state raccolte da pazienti affetti da SM trattati con Copaxone in studi clinici non controllati e dall'esperienza post-marketing con Copaxone:
reazioni di ipersensibilità (compresa rara insorgenza di anafilassi, > 1/10000, <1/1000).

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 Copaxone (fino a 300 mg di glatiramer acetato). Questi casi non erano associati ad eventi avversi diversi da quelli citati nel paragrafo 4.8.

Gestione

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

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, altri immunostimolanti.
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 e sicurezza clinica

RRMS:

Un totale di 269 pazienti è stato trattato con Copaxone in tre studi controllati. Il primo era uno studio della durata di due anni eseguito in 50 pazienti (Copaxone 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 (Copaxone n. = 125, placebo n. = 126). Il terzo studio era uno studio della durata di nove mesi che comprendeva 239 pazienti (Copaxone 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 avevano avuto almeno una lesione captante gadolinio evidenziata con la risonanza magnetica (RMI).

In studi clinici eseguiti in pazienti affetti da SM trattati con Copaxone, 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 Copaxone per un periodo totale di dodici anni.

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

Copaxone 20 mg/ml: nello studio controllato 9001/9001E, nel quale sono stati arruolati 251 pazienti che sono stati seguiti fino a 35 mesi (inclusa l'estensione 9001E della fase in cieco 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 Copaxone ($p=0,199$).

Non vi sono prove che il trattamento con Copaxone abbia un effetto sulla durata o sulla gravità delle recidive. Attualmente non è stata dimostrata l'utilità di Copaxone 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 (Copaxone 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 Copaxone, 198 hanno continuato il trattamento con Copaxone nella fase in aperto. Dei 238 pazienti randomizzati inizialmente a placebo, 211 sono passati al trattamento con Copaxone nella fase in aperto.

Durante il periodo di trattamento controllato con placebo fino a tre anni, Copaxone 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 Copaxone.

L'effetto favorevole del trattamento con Copaxone rispetto a placebo è stato anche dimostrato in due endpoints secondari sui parametri di RMI, cioè il numero di nuove lesioni pesate in T_2 ed il volume delle lesioni in T_2 .

Sono state eseguite delle analisi di sottogruppi *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 T_1 captante gadolinio evidenziata con RMI e 9 o più lesioni in T_2 , il passaggio alla CDMS è stato evidente nel 50% dei soggetti trattati con placebo rispetto al 28% dei soggetti trattati con Copaxone per un periodo di 2,4 anni. Per i soggetti con 9 o più lesioni in T_2 al basale, il passaggio alla CDMS è stato evidente nel 45% dei soggetti trattati con placebo rispetto al 26% dei soggetti trattati con Copaxone per un periodo di 2,4 anni. Tuttavia, l'impatto del trattamento precoce con Copaxone 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 Copaxone 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 T_1 captanti gadolinio (ridotte del 54%; $p<0,0001$), le nuove lesioni in T_2 (ridotte del 42%; $p<0,0001$) e le nuove lesioni ipointense in T_1 (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 T_1 captanti gadolinio (ridotte del 46%; $p=0,001$), nel volume della lesione T_1 captanti gadolinio (differenza media di -0,06 ml; $p<0,001$), così come nel numero totale di nuove lesioni ipointense in T_1 (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, nè 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).

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 hanno rivelato che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva sia prontamente assorbita e che gran parte della dose sia 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.

Tossicità nella sede dell'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.

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

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno, 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 tra 15°C e 25°C una sola volta fino ad un massimo di 1 mese.

Dopo questo mese, se le siringhe preriempite di Copaxone 20 mg/ml 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

Una siringa pre-riempita contenente Copaxone soluzione iniettabile è costituita da una siringa cilindrica in vetro incolore di tipo I da 1 ml con un ago inserito, uno stantuffo in polipropilene (polistirene opzionale) dotato di tappo in gomma e una protezione per l'ago.

Ogni siringa preriempita è confezionata separatamente in un blister in PVC.

Copaxone è disponibile in confezioni contenenti 7, 28 o 30 siringhe preriempite da 1 ml di soluzione per iniezione o in una confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30) siringhe pre-riempite da 1 ml di soluzione per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm, Germania

NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. No. 035418021 "20 mg/ml soluzione iniettabile in siringhe
preriempite" 28 siringhe

A.I.C. No. 035418033 "20 mg/ml soluzione iniettabile in siringhe
preriempite" 7 siringhe

A.I.C. No. 035418045 "20 mg/ml soluzione iniettabile in siringhe
preriempite" 30 siringhe

A.I.C. No. 035418058 "20 mg/ml soluzione iniettabile in siringhe
preriempite" 90 (3x30) siringhe

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Aprile 2005

Data del rinnovo più recente: 23 Marzo 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copaxone 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 siringa preriempita (1 ml) di soluzione iniettabile contiene 40 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 36 mg di glatiramer.

* Glatiramer acetato è il sale acetato di polipeptidi sintetici contenente quattro aminoacidi naturali: acido L-glutammico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, in ambiti 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 sua complessità compositiva, nessun polipeptide specifico può essere completamente caratterizzato, anche in termini di sequenza amminoacidica, sebbene la composizione finale di glatiramer acetato non è del tutto casuale.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione).

Soluzione limpida priva di particelle visibili.

La soluzione iniettabile ha un pH di 5.5 - 7.0 ed un'osmolarità di circa 300 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Copaxone è indicato per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla (SM) (vedere paragrafo 5.1 per informazioni importanti sulla popolazione in cui è stata stabilita l'efficacia).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'inizio del trattamento con Copaxone deve essere supervisionato da un neurologo o da un medico esperto nel trattamento della SM.

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti è di 40 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato come iniezione 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.

Danno renale

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

Anziani

Copaxone non è stato studiato specificamente nell'anziano.

Popolazione pediatrica

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

Non essendoci abbastanza informazioni disponibili sull'uso di Copaxone 40 mg/ml TIW in bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è possibile farne alcuna raccomandazione d'uso. Di conseguenza, Copaxone 40 mg/ml TIW non deve essere utilizzato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Copaxone 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 CSYNC.

Il dispositivo CSYNC è un autoiniettore da utilizzare con le siringhe preriempite di Copaxone e non è stato testato con altre siringhe preriempite. Il dispositivo

CSYNC deve essere utilizzato come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Copaxone è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità al principio attivo (glatiramer acetato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Il medico curante deve spiegare al paziente che, entro alcuni minuti dopo l'iniezione di Copaxone, 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 Copaxone 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 di queste reazioni. Tuttavia bisogna esercitare cautela quando si somministra Copaxone a pazienti con disturbi cardiaci pre-esistenti. Questi pazienti devono essere seguiti regolarmente durante il trattamento.

Raramente sono state segnalate convulsioni e/o reazioni anafilattoidi o allergiche. Raramente possono verificarsi serie reazioni di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, anafilassi od orticaria). Se le reazioni sono gravi, bisogna istituire un trattamento appropriato e bisogna sospendere Copaxone.

Anticorpi reattivi contro glatiramer acetato sono stati riconosciuti nel siero di pazienti durante il trattamento cronico giornaliero con Copaxone. 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 prove che facciano ritenere che questi anticorpi reattivi contro glatiramer acetato siano neutralizzanti o che la loro formazione influenzi probabilmente l'efficacia clinica di Copaxone.

In pazienti con danno renale, la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento con Copaxone. 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 Copaxone e altri farmaci non sono state valutate formalmente. Non sono disponibili i dati sull'interazione con l'interferone beta.

In pazienti trattati con Copaxone 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 Copaxone ha, teoricamente, la possibilità di alterare la distribuzione delle sostanze legate alle proteine, deve essere accuratamente monitorato l'impiego concomitante di tali prodotti 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 Copaxone 20 mg/ml nelle donne in gravidanza indicano assenza di malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sull'uso di Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 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

La maggior parte dei dati di sicurezza è stata ottenuta con Copaxone 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 Copaxone 20 mg/ml somministrato una volta al giorno e in uno studio controllato verso placebo su Copaxone 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana.

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

Copaxone 20 mg/ml (somministrato una volta al giorno)

In tutti gli studi clinici su Copaxone 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 Copaxone. In studi controllati, la percentuale di pazienti che hanno riferito queste reazioni, almeno una volta, era più elevata dopo trattamento con Copaxone 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 Copaxone 20 mg/ml rispetto ai pazienti trattati con placebo, erano: eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità.

Come reazione immediata dopo l'iniezione è stata descritta una reazione associata ad almeno uno o più dei seguenti sintomi: vasodilatazione (vampate di calore), dolore toracico, dispnea, palpitazione o tachicardia (vedere paragrafo 4.4). Questa reazione può verificarsi entro alcuni minuti dopo l'iniezione di Copaxone. Almeno un componente di questa reazione immediata dopo l'iniezione è stato segnalato almeno una volta dal 31% dei pazienti trattati con Copaxone 20 mg/ml rispetto al 13% del gruppo trattato con placebo.

Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con Copaxone 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 Copaxone 20 mg/giorno 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 Copaxone 20 mg/giorno 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 Copaxone 20 mg/giorno 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, gastroenteriti, 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)		Neoplasie benigne della pelle, neoplasie	Cancro della pelle
Patologie del sistema emolinfopoietico		Linfoadenopatia*	Leucocitosi, leucopenia, splenomegalia, trombocitopenia, morfologia linfocitaria anormale
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
Patologie endocrine			Gozzo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, aumento di peso*	Intolleranza all'alcool, gotta, iperlipidemia, aumento dei livelli di sodio nel sangue, diminuzione dei livelli sierici di ferritina
Disturbi psichiatrici	Ansia*, depressione	Nervosismo	Sogni anormali, stato confusionale, euforia, allucinazioni, ostilità, comportamenti maniacali, disturbi della personalità, tentativi di suicidio
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Disgeusia, ipertonia, emicrania, disordini della parola, sincope, tremore*	Sindrome del tunnel carpale, disturbi cognitivi, convulsioni, disgrafia, dislessia, distonia, disfunzione motoria, mioclono, nevriti, blocco neuromuscolare, nistagmo, paralisi, paralisi del nervo peroneale, stupor, difetti del campo visivo
Patologie dell'occhio		Diplopia, disturbi oculari*	Cataratta, lesione alla cornea, occhi secchi, emorragie oculari, ptosi palpebrali, 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,	Dispnea*	Tosse, rinite stagionale	Apnea, epistassi, iperventilazione,

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)
toraciche e mediastiniche			laringospasmo, patologie polmonari, sensazione di soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Patologie ano-rettali, costipazione, carie dentali, dispepsia, disfagia, incontinenza fecale, vomito*	Colite, polipi al colon, enterocoliti, eruttazione, ulcera esofagea, periodontite, emorragie rettali, ingrossamento delle ghiandole salivari
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormale	Colelitiasi, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea *	Ecchimosi, iperidrosi, prurito, patologie della cute*, orticaria	Angioedema, dermatite da contatto, eritema nodoso, nodulo cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alla schiena*	Dolore al collo	Artrite, borsite, dolore al fianco, atrofia muscolare, osteoartrite
Patologie renali ed urinarie		Urgenza minzionale, pollachiuria, ritenzione urinaria	Ematuria, nefrolitiasi, patologie del tratto urinario, disturbi urinari
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ingorgo mammario, disfunzione erettile, prolasso pelvico, priapismo, disfunzioni della prostata, striscio cervicale anormale, disturbo testicolare, emorragie vaginali, disturbi vulvovaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, dolore al petto*, reazioni al sito di iniezione*§, dolore*	Brividi*, edema facciale*, atrofia nella sede dell'iniezione*, reazioni locali*,	Cisti, effetti tipo postumi da sbornia, ipotermia, reazione immediata dopo

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)
		edema periferico, edema, piressia	l'iniezione, infiammazione, necrosi nella sede dell'iniezione, disturbi delle mucose.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sindrome post-vaccinica

* incidenza superiore al 2% ($>2/100$) nel gruppo trattato con Copaxone rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli effetti indesiderati senza il simbolo * riportano un'incidenza inferiore o uguale al 2%.

§ il termine "reazioni nella sede dell'iniezione" (varie tipologie) include tutti gli effetti indesiderati osservati nella sede dell'iniezione ad eccezione dell'atrofia e della necrosi nella sede dell'iniezione che sono riportati separatamente nella tabella.

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

Nel quarto studio descritto sopra, una fase di trattamento in aperto ha seguito il periodo di controllo con placebo. Nessun cambiamento nel profilo di rischio noto di Copaxone 20 mg/ml è stato osservato durante il periodo di follow-up in aperto fino a 5 anni.

Segnalazioni rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) di reazioni anafilattoidi sono state raccolte da pazienti affetti da SM trattati con Copaxone in studi clinici non controllati e dalle esperienze successive all'immissione in commercio del prodotto.

Copaxone 40 mg/ml (somministrato tre volte alla settimana)

La sicurezza di Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana sono state quelle già note e descritte per Copaxone 20 mg/ml somministrato una volta al giorno. 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 Copaxone 40 mg/ml somministrato tre volte alla settimana rispetto a Copaxone 20 mg/ml somministrato una volta al giorno (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 Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 20 mg/ml in studi clinici non controllati e nell'esperienza post-marketing, mentre

sono state riportate dallo 0,3% dei pazienti trattati con Copaxone 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 Copaxone 20 mg/ml, sono stati riportati ciascuno dal 2,1% dei pazienti trattati con Copaxone 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 Copaxone 20 mg/ml, sono state riportate ciascuna da un paziente (0,1%) trattato con Copaxone 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Gestione

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 immunostimolanti,
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 e sicurezza clinica

Sclerosi multipla recidivante-remittente

Le evidenze a supporto dell'efficacia di Copaxone 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 Copaxone 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 Copaxone 40 mg/ml tre volte alla settimana hanno presentato riduzioni statisticamente significative degli endpoint primari e secondari, coerenti con l'effetto del trattamento con Copaxone 20 mg/ml somministrato una volta al giorno.

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

Endpoint	Stime medie aggiustate		Valore p
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Tasso annualizzato di recidiva (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
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<0,0001
Rapporto tra i tassi** (intervalli di confidenza al 95%)	0,653 [da 0,546 a 0,780]		
Numero cumulativo di lesioni captanti il gadolinio su immagini pesate in T1 ai mesi 6 e 12	0,905	1,639	p<0,0001
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 TIW 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 TIW e del placebo.

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

Copaxone 40 mg/ml: la proporzione dei pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP) è stata un endpoint esplorativo in uno studio controllato con placebo di 12 mesi (GALA). La CDP a 3 mesi è stata riscontrata nel 3% e nel 3,5% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo e con Copaxone (odds ratio, OR [IC 95%]: 1,182 [0,661, 2,117] ($p = 0,5726$)). Considerando l'estensione in aperto dello studio (fino a 7 anni), il tempo alla CDP a 6 mesi è stato valutato come endpoint esplorativo. L'*hazard ratio* (HR) [IC 95%] per la coorte *intent-to-treat*, confrontando il gruppo trattato da subito con Copaxone con il gruppo che ha iniziato il trattamento durante l'estensione, è stato 0,892 [0,688, 1,157] ($p=0,3898$).

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

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 hanno rivelato che, somministrando per via sottocutanea glatiramer acetato, la sostanza attiva sia prontamente assorbita e che gran parte della dose sia 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.

Tossicità nella sede dell'iniezione era un'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.

6.7 Periodo di validità

2 anni

6.8 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno, 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 tra 15°C e 25°C, una sola volta fino ad un massimo di 1 mese.

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

6.9 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa pre-riempita contenente Copaxone 40 mg/ml soluzione iniettabile è costituita da una siringa cilindrica in vetro incolore di tipo I da 1 ml con un ago inserito, uno stantuffo blu in polipropilene (polistirene opzionale) dotato di tappo in gomma e una protezione per l'ago.

Ogni siringa preriempita è confezionata separatamente in un blister in PVC.

Copaxone 40 mg/ml è disponibile in confezioni contenenti 3 o 12 siringhe preriempite da 1 ml di soluzione per iniezione o in una confezione multipla contenente 36 (3 confezioni da 12) siringhe pre-riempite da 1 ml di soluzione per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.10 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto è monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035418060 - "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 12 siringhe preriempite da 1 ml con ago

035418072 - "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 3 siringhe preriempite da 1 ml con ago
035418084 - "40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita" 3 x 12 siringhe preriempite da 1 ml con ago

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco