

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL****1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

Copaxone Solución Inyectable 40 mg/1 ml en jeringa prellenada con autoinyector.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución para inyección (1 jeringa prellenada con autoinyector) contiene 40 mg de acetato de glatiramer*, equivalente a 36 mg de glatiramer base.

* El acetato de glatiramer es la sal de acetato de polipéptidos sintéticos que contienen cuatro aminoácidos de origen natural: el Ácido L-Glutámico, la L-alanina, la L-tirosina y la L-lisina, en rangos de fracciones molares de 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100, y 0.300-0.374, respectivamente. El peso molecular promedio del acetato de glatiramer está en el rango de 5,000-9,000 daltones. Debido a su complejidad en la composición, no se pueden caracterizar completamente los polipéptidos específicos, incluso respecto a la secuencia de aminoácidos, aunque la composición del acetato de glatiramer final no es completamente aleatoria.

Para una lista completa de Excipientes, vea sección 6.1

3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa prellenada con autoinyector.

Solución clara libre de partículas visibles.

4 DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

Copaxone 40 mg/1 ml está indicado para la reducción en la frecuencia de recidiva en pacientes ambulatorios, (es decir que pueden caminar sin ayuda) con esclerosis múltiple (EM) en remisión con recidiva.

Copaxone no está indicado en EM progresiva primaria o secundaria.

4.2. Posología y método de administración**Posología**

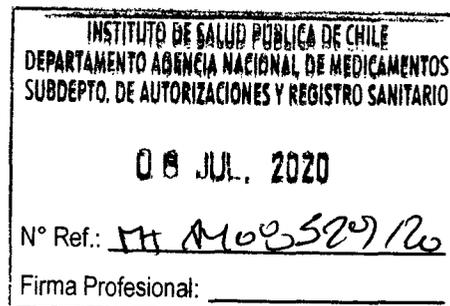
La dosis recomendada en adultos es de 40 mg de acetato de glatiramer (una jeringa prellenada con autoinyector), administrada como inyección subcutánea tres veces por semana y con al menos 48 horas de diferencia.

La decisión respecto a tratamiento de largo plazo debe ser hecha individualmente por el médico tratante.

Copaxone Solución Inyectable 20 mg/1 ml y Copaxone Solución Inyectable 40 mg/1 ml, no son intercambiables.

Poblaciones especiales*Pacientes con insuficiencia renal*

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

Pacientes adultos mayores

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

Copaxone no ha sido especialmente estudiado en adultos mayores.

Población pediátrica

Niños y adolescentes: Copaxone no debe ser usado en menores de 18 años.

Método de administración

Copaxone es para uso subcutáneo.

Debe instruirse a los pacientes en técnicas de auto inyección y deben ser supervisados por un profesional de la salud la primera vez que ellos se auto inyectan y por 30 minutos después.

Debe elegirse un lugar distinto para cada inyección para que esto reduzca las posibilidades de cualquier irritación o dolor en el lugar de la inyección. Los lugares para auto inyección incluyen el abdomen, brazos, caderas y muslos.

Copaxone es para un solo uso.

4.3. Contraindicaciones

Copaxone está contraindicado bajo las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad al acetato de glatiramer o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso

Copaxone sólo debe ser administrado subcutáneamente. Copaxone no debe ser administrado por vías intravenosas o intramusculares.

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

El médico tratante debe explicar al paciente que pueden ocurrir reacciones asociadas con al menos uno de las siguientes síntomas: vasodilatación (enrojecimiento del rostro), dolor de pecho, disnea, palpitaciones o taquicardia, dentro de los primeros minutos desde la inyección de Copaxone. La mayoría de estos síntomas es de corta duración y se resuelve espontáneamente sin ninguna secuela. Si ocurriera un evento adverso severo, el paciente debe detener inmediatamente el tratamiento con Copaxone y contactar a su médico u otro médico de emergencia. El tratamiento sintomático puede ser sustituido a discreción del médico.

No hay evidencia que sugiera que cualquier grupo particular de pacientes esté en riesgo especial para estas reacciones. Sin embargo, debe ejercerse cuidado cuando se administre Copaxone a pacientes con desórdenes cardíacos pre-existentes. Debe seguirse a estos pacientes con regularidad durante el tratamiento.

Rara vez se ha reportado convulsiones y/o reacciones anafilactoides o alérgicas. Pueden ocurrir rara vez reacciones serias de hipersensibilidad (ej. Broncoespasmos, anafilaxis o urticaria). Si las reacciones son severas, debe establecerse tratamiento apropiado y discontinuar el uso de Copaxone.

Se detectaron anticuerpos reactivos al acetato de glatiramer en suero de pacientes durante el tratamiento diario crónico con Copaxone. Los niveles máximos se obtuvieron luego de una duración promedio de tratamiento de 3-4 meses y, posteriormente, declinó y se estabilizó a un nivel levemente más alto que la línea base.

No hay evidencia que sugiera que estos anticuerpos reactivos al acetato de glatiramer sean neutralizadores o que si formación probablemente afecte la eficacia clínica de Copaxone.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

En pacientes con insuficiencia renal, debe monitorearse la función renal mientras sean tratados con Copaxone. Pese a que no hay evidencia de deposición glomerular de complejos inmunes en pacientes, la posibilidad no debe ser excluida.

Se han notificado casos raros de lesión hepática grave (incluida insuficiencia hepática y hepatitis con ictericia) con acetato de glatiramer en la experiencia posterior a la comercialización (ver sección "Efectos no deseados").

4.5. Interacción con otros productos farmacéuticos otras formas de interacción

La interacción entre Copaxone y otros productos farmacéuticos no ha sido formalmente evaluada. No hay información en la interacción con interferón beta.

Se ha visto un aumento en la incidencia de reacciones en el sitio de inyección en pacientes de Copaxone que reciben administración concurrente de corticoesteroides.

El trabajo *in vitro* sugiere que el acetato de glatiramer en sangre es altamente ligado a proteínas plasmáticas pero que no es desplazado por y no se desplaza a si misma, fenitoina o carbamazepina. Sin embargo, como Copaxone tiene, teóricamente, el potencial de afectar la distribución de sustancias ligadas a proteínas, el uso concomitante de tales productos farmacéuticos debe ser cuidadosamente monitoreado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La mayoría de los datos del uso de Copaxone en mujeres embarazadas se acumularon para Copaxone 20 mg/1 ml administrado como una inyección subcutánea una vez al día. Estos datos no indican toxicidad malformativa o feto/neonatal. Los datos sobre el uso de Copaxone 40 mg/1 ml en mujeres embarazadas son consistentes con estos hallazgos. Hasta la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Copaxone durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de acetato de glatiramer ó sus metabolitos en leche materna. En ratas, no se observaron efectos significativos en la descendencia excepto una ligera reducción en el aumento de peso corporal en las crías de las madres tratadas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3).

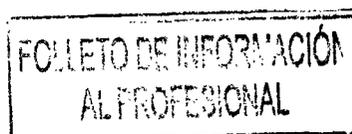
No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con Copaxone teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir y manipular máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y manipular maquinaria.

4.8. Efectos no deseados

La mayoría de la información de seguridad de Copaxone fue acumulada para Copaxone 20 mg/1 ml administrada como una inyección subcutánea una vez al día. Esta sección presenta información de seguridad acumulada de cuatro ensayos controlados a placebo con Copaxone 20 mg/1 ml administrados una vez al día y de un ensayo controlado a placebo con Copaxone 40 mg/1 ml administrado tres veces por semana.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

No se ha realizado una comparación directa de la seguridad entre Copaxone 20 mg/1ml (administrado diariamente) y Copaxone 40 mg/1 ml (administrado tres veces por semana) en el mismo estudio.

Copaxone 20 mg/1 ml Administrado Una vez al Día

En todos los ensayos clínicos con Copaxone 20 mg/1 ml, las reacciones en el lugar de inyección se vieron como las reacciones adversas más frecuentes y fueron reportadas por la mayoría de los pacientes que recibieron Copaxone. En estudios controlados, la proporción de pacientes que reportaron estas reacciones, al menos una vez, fue mayor siguiendo tratamiento con Copaxone 20 mg/1 ml (70%) que las inyecciones con placebo (37%). La reacción más comúnmente reportada en el lugar de inyección, que fue más frecuentemente reportada en Copaxone 20 mg/1 ml vs. pacientes tratados con placebo, fueron eritema, dolor, masas, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad.

Una reacción asociada con al menos una a más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor de pecho, disnea, palpitación o taquicardia ha sido descrita como la reacción inmediata post inyección. Esta reacción puede ocurrir dentro de minutos de una inyección de Copaxone. Al menos un componente de esta reacción inmediata post inyección fue reportado al menos una vez por un 31% de pacientes que recibieron Copaxone 20 mg/1 ml en comparación con el 13% de pacientes que recibieron placebo.

Todas las reacciones adversas, que fueron más frecuentemente reportadas en Copaxone 20 mg/1 ml vs. pacientes tratados con placebo, se presentan en la tabla de abajo. Esta información fue obtenida de cuatro ensayos clínicos centrales a doble ciego y controlados a placebo con un total de 512 pacientes tratados con Copaxone 20 mg/día y 509 pacientes tratados con placebo por hasta 36 meses. Tres ensayos en esclerosis múltiple en remisión con recidiva (EMRR) incluyeron un total de 269 pacientes tratados con Copaxone 20 mg/día y 271 pacientes tratados con placebo por hasta 35 meses. El cuarto ensayo en pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y que se determinó que estaban en un alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definitiva incluyó 243 pacientes tratados con Copaxone 20 mg/día y 238 pacientes tratados con placebo por hasta 36 meses.

Clase Sistema Órgano (CSO)	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Raro (≥1/1,000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones	Infección, influenza	Bronquitis, Gastroenteritis, Herpes Simple, Otitis Media, Rinitis, Absceso Dental, Candidiasis Vaginal*	Abscesos, Celulitis, Furúnculo, Herpes Zoster, Pielonefritis
Neoplasmas benignos, malignos, inespecíficos (Incl. Quistes y pólipos)		Neoplasma benigno de Piel, Neoplasma	Cáncer de piel
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático		Linfadenopatía*	Leucocitosis, Leucopenia, Esplenomegalia, Trombocitopenia, Morfología Linfocítica anormal
Desórdenes del sistema inmune		Hipersensibilidad	
Desórdenes endocrinos			Bocio, Hipertiroidismo
Desórdenes del Metabolismo y nutrición		Anorexia, Aumento de Peso*	Intolerancia Al Alcohol, Gota, Hiperlipidemia, Aumento De Sodio En Sangre, Disminución De Ferritina En Sangre

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Clase Sistema Órgano (CSO)	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Raro (≥1/1,000 a <1/100)
Desordenes psiquiátricos	Ansiedad*, Depresión	Nerviosismo	Sueños Anormales, Estado de confusión, Animo Eufórico, Alucinaciones, Hostilidad, Manía, Desorden de Personalidad, Intento de Suicidio
Desordenes del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza	Disgeusia, Hipertonía, Migraña, Desorden del Habla, Síncope, Temblores*	Síndrome de Túnel Carpiano, Desorden Cognitivo, Convulsión, Disgrafía, Dislexia, Distonía, Disfunción Motriz, Mioclonos, Neuritis, Bloqueo Neuromuscular, Nistagmo, Parálisis, Parálisis del Nervio Peroneo, Estupor, Defecto del Campo Visual
Desordenes oculares		Diplopía, Desorden Ocular*	Catarata, Lesión Corneal, Ojo Seco, Hemorragia, Ptosis del párpado, Midriasis, Atrofia Óptica.
Desórdenes del oído y laberinto		Desorden del oído	
Desórdenes Cardíacos		Palpitaciones*, Taquicardia*	Extrasístoles, Bradicardia Sinusal, Taquicardia Paroxismal
Desordenes Vasculares	Vasodilatación*		Vena Varicosa*
Desordenes Respiratorios, torácicos, y mediastinales	Disnea*	Tos, Rinitis estacional	Apnea, Sensación de Atoramiento, Epistaxis, Hiperventilación, Espasmo laríngeo, Desorden pulmonar.
Desordenes gastrointestinales	Nausea*	Desorden ano-rectal, Constipación, Caries Dentales, Dispepsia, Disfagia, Incontinencia Fecal, Vómito*	Colitis, Pólipos en Colon, Enterocolitis, Flatulencia, Úlcera Esofágica, Hemorragia Periodontal Rectal, Agrandamiento de Glándula Salival.
Desordenes Hepatobiliares		Prueba de Función Hepática Anormal	Colelitiasis, hepatomegalia
Desordenes de la Piel y tejido Subcutáneo	Sarpullido*	Equimosis, Hiperhidrosis, Prurito, Desorden de la Piel*, Urticaria	Angioedema, Dermatitis de contacto, Eritema nodoso, Nódulo en la piel.
Desordenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda *	Dolor de cuello	Artritis, Bursitis, Dolor lateral, Atrofia muscular, Osteoartritis
Desordenes renales y urinarios		Urgencia miccional, Polaquiuria, Retención Urinaria	Hematuria, Nefrolitiasis, Desorden del tracto urinario, Anormalidad urinaria.
Embarazo, puerperio y condiciones peri natales			Aborto
Desordenes del Sistema Reproductivo y Desordenes Mamarios			Agrandamiento mamario, Disfunción eréctil, prolapso pélvico, priapismo, desorden prostático, PAP anormal, Desorden Testicular, Hemorragia vaginal, desorden vulvo-vaginal
Desordenes Generales y condiciones del lugar de administración	Astenia, dolor de pecho*, Reacciones del Lugar de Inyección*§, Dolor*	Escalofríos*, Edema facial*, Atrofia del Lugar de Inyección #, Reacción Local*, Edema periférico, Edema, Pirexia	Quiste, Resaca, Hipotermia, Inflamación, Necrosis del Lugar de Inyección, desorden de las Membranas Mucosas
Lesiones, envenenamiento, y complicaciones de procedimiento			Síndrome de post vacunación

* Más de un 2% (>2/100) mayor incidencia en el grupo de tratamiento de Copaxone que en el grupo de placebo. La reacción adversa sin el símbolo * representa una diferencia menor o igual a 2%.

§ El término 'Reacciones del Lugar de Inyección' (diversos tipos) comprenden todos los eventos que ocurren en el lugar de la inyección excluyendo atrofia de lugar de inyección y necrosis del lugar de inyección que están presentadas por separada dentro de la tabla.

Incluye términos que están relacionados con lipo-atrofia localizada en los lugares de inyección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

En el cuarto ensayo arriba mencionado, se hizo una fase de tratamiento de etiqueta abierta después del período controlado de placebo. No se observó ningún cambio en el perfil de riesgo conocido de Copaxone 20 mg/1 ml durante el seguimiento de 10 años de etiqueta abierta.

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

Se han notificado casos raros de lesión hepática grave (incluida insuficiencia hepática y hepatitis con ictericia) con acetato de glatiramer en la experiencia posterior a la comercialización. La mayoría de los casos de lesión hepática grave se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Han ocurrido eventos hepáticos de días a años después de iniciar el tratamiento con acetato de glatiramer.

Copaxone 40 mg/1 ml Administrado Tres Veces por Semana

Se evaluó la seguridad de Copaxone 40 mg/1 ml basado en un ensayo clínico a doble ciego y controlado a placebo en pacientes con EMRR con un total de 943 pacientes tratado con Copaxone 40 mg/1 ml tres veces por semana y 461 pacientes tratados con placebo por 12 semanas.

En general, el tipo de reacciones adversas medicamentosas observadas en los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/1 ml administrado tres veces por semana fueron las ya conocidas y etiquetadas para Copaxone 20 mg/1 ml administrado diariamente. En particular, las reacciones en el lugar de inyección (RLI) y las reacciones inmediatas post-inyección (RIPI) se comunicaron con menor frecuencia con Copaxone 40 mg/ml administrado tres veces por semana que con Copaxone 20 mg/ml administrado diariamente (35,5% frente a 70% para las RLI y 7,8% frente a 31% para las RIPI, respectivamente).

Las reacciones en el lugar de inyección fueron reportadas por un 36% de los pacientes en Copaxone 40 mg/1 ml comparado con el 5% de placebo. Las Reacciones Inmediatas Post Inyección fueron reportadas por un 8% de pacientes en Copaxone 40 mg/1 ml comparado con el 2% en placebo.

Se notaron algunas reacciones adversas específicas:

- Raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) se vio respuesta anafiláctica en pacientes con EM tratados con Copaxone 20 mg/1ml en ensayos clínicos no controlados y en experiencia post venta. Se reportó por 0,3% de los pacientes en Copaxone 40 mg/1ml (No común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).
- No se reportó necrosis en el lugar de inyección.
- Se reportó eritema en la piel y dolor en la extremidad, no etiquetado para Copaxone 20 mg / ml por un 2,1% cada uno de los pacientes con Copaxone 40 mg/1ml (Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$).
- Daño hepático inducido por el fármaco y hepatitis tóxica, también raramente visto en pacientes con EM tratados con Copaxone 20 mg/1 ml en vigilancia post venta, fueron reportados por un paciente (0,1%) usando Copaxone 40 mg/1 ml (No común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas luego de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se solicita a las profesionales de la salud informar cualquier sospecha de reacción adversa al Instituto de Salud Pública o a Laboratorio Chile llamando al 23655000.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores

Código ATC: L03AX13

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad *Esclerosis Múltiple en Remisión con Recidiva*

La evidencia que respalda la efectividad de la inyección administrada subcutáneamente de Copaxone 40 mg/1 ml tres veces por semana en la disminución de la frecuencia de la recidiva deriva de un estudio controlado a placebo de 12 meses.

En el ensayo clínico pivotal la esclerosis múltiple remisión con recidiva se caracterizó por o bien al menos una recidiva documentada en los 12 últimos meses, o bien al menos dos recidivas documentadas en los 24 últimos meses o una recidiva documentada entre los 12 y 24 últimos meses con al menos una lesión captante de gadolinio en T1 documentada en una resonancia magnética efectuada en los 12 últimos meses.

La medida de resultado primordial fue el número total de recidivas confirmadas. Los resultados secundarios de MRI incluyeron el número acumulativo de lesiones T2 nuevas / agrandadas y el número acumulativo de lesiones mejoradas en imágenes sopesadas T1, ambas medidas a los 6 y 12 meses.

Un total de 1.404 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Copaxone 40 mg / ml (n=943) o placebo (n=461). Ambos grupos de tratamiento eran comparables respecto de la línea base demográfica, características de la enfermedad de EM y parámetros de MRI. Los pacientes tuvieron una media de 2,0 recidivas en los 2 años anteriores a la prueba.

En comparación con el placebo, los pacientes tratados con Copaxone 40 mg/1 ml tres veces por semana presentaron reducciones relevantes y estadísticamente significativas en la variable principal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

y las variables secundarias de valoración, que concuerdan con el efecto terapéutico de Copaxone 20 mg/1 ml administrado diariamente.

En la tabla siguiente se presentan los valores de la variable principal y las variables secundarias de valoración para la población por intención de tratar:

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

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

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

No se ha realizado una comparación directa de la eficacia y la seguridad entre Copaxone 20 mg/1 bml (administrado diariamente) y 40 mg/1 ml (administrado tres veces por semana) en un mismo estudio.

Copaxone 40 mg/1 ml: La proporción de pacientes con progresión de discapacidad confirmada de 3 meses (PDC) fue un criterio de valoración exploratorio en un estudio a 12 meses controlado con placebo (GALA). El 3% y el 3,5 % de los pacientes tratados con placebo y Copaxone experimentaron, respectivamente, 3 meses de PDC (odds ratio, OR [95% CI]: 1.182 [0.661, 2.117]) (p=0,5726). Incluyendo la extensión del estudio abierto (hasta 7 años), el tiempo PDC de hasta 6 meses fue un punto final exploratorio. La razón de riesgo (HR) [95% CI] para el intento de tratar la cohorte fue de 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,398), comparando el comienzo temprano del grupo Copaxone con el grupo de inicio tardío.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

No se han realizado los estudios farmacocinéticos en pacientes. La información In Vitro e información limitada de voluntarios saludables indica que con la administración subcutánea de acetato de glatiramer, la sustancia activa es absorbida inmediatamente y que una gran parte de la dosis es degradada a fragmentos pequeños ya en el tejido subcutáneo.

5.3 Información de Seguridad Pre Clínica

La información pre clínica no revela peligro especial para humanos basado en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, toxicidad para reproducción, genotoxicidad o carcinogenicidad, más allá de la información incluida en otras secciones del CMPC. Debido a la carencia de información farmacocinética en humanos, no se puede establecer los márgenes de exposición entre humanos y animales.

Se reportó deposición de complejo inmune en los glomérulos renales en un pequeño número de ratas y monos tratados por al menos 6 meses. En un estudio de 2 años con ratas, no se vio indicación de deposición de complejo inmune en los glomérulos renales.

Se reportó anafilaxia luego de la administración a animales sensibilizados (ratones o conejillo de india). Se desconocen la relevancia de estas informaciones para humanos.

La toxicidad en el lugar de la inyección fue un hallazgo común luego de administración repetitiva en animales.

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

6 PARTICULARES FARMACÉUTICOS**6.1 Listado de Excipientes**

Manitol

Agua para Inyecciones.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto farmacéutico no debe ser mezclado con otros productos farmacéuticos.

6.3 Tiempo de Caducidad

2 años

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

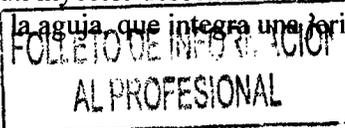
Mantenga las jeringas prellenadas con autoinyector en el cartón externo para protegerlo de la luz.

Almacenar en refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenidos del contenedor

Jeringa prellenada con autoinyector que consiste en un inyector desechable de un solo uso, accionado por resorte, con protector de seguridad de la aguja, que integra una jeringa prellenada que



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

contiene 1 ml de solución inyectable. La jeringa dentro del autoinyector consiste en un cilindro de jeringa de vidrio tipo I incoloro, una aguja de acero inoxidable de calibre 29 y un tapón de émbolo de goma de bromobutilo.

Copaxone 40 mg/1 ml está disponible en packs que contienen X jeringas prellenadas con autoinyector de 1 ml de solución para inyección.

6.6 Precauciones especiales para eliminación

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

Anexo 12 Referencias de Literatura

1. Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF, Saunders WJ, Lee AC, Angleton GM, et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary pathology* 1996; 33 (5):486-94.
2. Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L, Caceres F, Calle A, Carra A, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Multiple sclerosis* 2009; 15 (5):555-62.
3. De Las Heras V, De Andres C, Tellez N, Tintore M. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Multiple sclerosis* 2007; 13 (8):981-4.
4. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75 (20):1794-802.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13 (7):700-22.
6. Kramer MA, van der Maas NA, van Soest EM, Kemmeren JM, de Melker HE, Sturkenboom MC. Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996-2008. *Neuroepidemiology* 2012; 39 (2):96-102.
7. Noonan CW, Williamson DM, Henry JP, Indian R, Lynch SG, Neuberger JS, et al. The prevalence of multiple sclerosis in 3 US communities. *Preventing chronic disease* 2010; 7 (1):A12.
8. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmunity reviews* 2011; 10 (8):495-502.
9. Koch-Henriksen N, Stenager E, Laursen B. The use of epidemiological multiple sclerosis registers in research: the Danish MS Registry. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 2012; (195):7-12.
10. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59 (7):1006-10.
11. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multi Scler* 2009; 15 (5):627-31.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

12. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356 (25):2603-13.
13. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2):S37-45.
14. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4:S326-35.
15. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004; 144 (2):246-52.
16. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997; 3 (1):43-6.
17. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111 (3):359-63.
18. Ragonese P, Aridon P, Mazzola MA, Callari G, Palmeri B, Famoso G, et al. Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily. *Eur J Neurol* 2010; 17 (3):391-7.
19. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127 (Pt 4):844-50.
20. Marja-Liisa S, Matti H, Irina E, Eero P. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010.
21. Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14 (9):1191-8.
22. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2008; 15 (2):123-7.
23. Redelings MD, McCoy L, Sorvillo F. Multiple sclerosis mortality and patterns of comorbidity in the United States from 1990 to 2001. *Neuroepidemiology* 2006; 26 (2):102-7.
24. Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR, Provencher-Bolliger AL. Lymphocytic thyroiditis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 2001; 31 (5):915-33, vi-vii.
25. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46 (4):907-11.
26. Jeffery DR. Recent advances in treating multiple sclerosis: efficacy, risks and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease* 2013; 4 (1):45-51.
27. Tullman MJ. A review of current and emerging therapeutic strategies in multiple sclerosis. *The American journal of managed care* 2013; 19 (2 Suppl):s21-7.
28. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9 (8):820-8.
29. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14 (8):1091-8.
30. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (1):612.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

31. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 2003; 44 (11):1445-8.
32. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 (23):3095-105.
33. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30 (4):803-17.
34. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (1):8-19.
35. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11 (3):328-37.
36. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (4):469-75.
37. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007; 13 (1):67-72.
38. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010; 14 (2):121-9.
39. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sorensen HT, Pedersen L. Risk of Arterial Cardiovascular Diseases in Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology* 2010; 35 (4):267-74.
40. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2:9.
41. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Koltringer P, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250 (6):672-5.
42. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58 (2):169-78.
43. Wolinsky JS. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Multiple sclerosis* 2004; 10 Suppl 1:S65-71; discussion S-2.
44. Frohman TC, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis SL, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2011; 4 (2):83-98.
45. de Seze J, Canva-Delcambre V, Fajardy I, Delalande S, Stojkovic T, Godet E, et al. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Mult Scler* 2005; 11 (6):691-3.
46. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005; 12 (8):649-56.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPAXONE SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

47. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (5):387-401.
48. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2010; 16 (6 Suppl):S164-70.
49. Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y, Yoshida EM, Oger JD, Petkau J. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: findings from placebo-treated patients. *Neurology* 2006; 67 (7):1291-3.
50. Tremlett HL, Oger J. Elevated aminotransferases during treatment with interferon-beta for multiple sclerosis: actions and outcomes. *Mult Scler* 2004; 10 (3):298-301.
51. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11 Suppl 5):S35-41.
52. Byrnes V, Afdhal N, Challies T, Greenstein PE. Drug induced liver injury secondary to interferon-beta (IFN-beta) in multiple sclerosis. *Ann Hepatol* 2006; 5 (1):56-9.
53. Abitz M, Nielsen RD, Jones EG, Laursen H, Graem N, Pakkenberg B. Excess of neurons in the human newborn mediodorsal thalamus compared with that of the adult. *Cereb Cortex* 2007; 17 (11):2573-8.
54. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21 (1):481-3.
55. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004; 62 (4):628-31.
56. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon & glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2013.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL