

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Copaxone 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1. IME ZDRAVILA

Copaxone 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg glatiramerijevega acetata*, kar ustreza 36 mg glatiramera.

* Glatiramerijev acetat je acetatna sol sintetičnih polipeptidov, ki vsebujejo štiri naravno prisotne aminokisliline: L-glutaminsko kislino, L-alanin, L-tirozin in L-lizin v naslednjem razponu molskih deležev: 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 in 0,300-0,374. Povprečna molekulska masa glatiramerijevega acetata je v razponu 5.000-9.000 daltonov. Zaradi svoje kompleksne sestave nobenemu polipeptidu ni možno popolnoma določiti aminokislinskega zaporedja, čeprav sestava končnega glatiramerijevega acetata ni popolnoma naključna.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

Bistra raztopina brez vidnih delcev.

Raztopina za injiciranje ima pH med 5,5 – 7,0 in osmolarnost približno 300 mOsmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Copaxone je indicirano za zdravljenje recidivne oblike multiple skleroze (MS) (za pomembne informacije o skupini bolnikov, za katero je bila dokazana učinkovitost, glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Copaxone ni indicirano pri bolnikih s primarno ali sekundarno napredujočo MS.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uvajanje zdravljenja z zdravilom Copaxone mora nadzorovati nevrolog ali zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem MS.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 40 mg glatiramerijevega acetata (ena napolnjena injekcijska brizga), injiciranega kot subkutana injekcija trikrat na teden z vsaj 48-urnim presledkom.

Trenutno ni podatkov, kako dolgo naj traja zdravljenje.

Odločitev o dolgoročnem zdravljenju naj zdravnik sprejme za vsakega bolnika posebej.

Bolniki z ledvično okvaro

Uporabe zdravila Copaxone pri bolnikih z ledvično okvaro niso posebej preučevali (glejte poglavje 4.4).

Starostniki

Uporabe zdravila Copaxone pri starejših bolnikih niso posebej preučevali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost glatiramerijevega acetata pri otrocih in mladostniki nista bili dokazani. Za uporabo zdravila Copaxone 40 mg/ml trikrat na teden pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni dovolj podatkov za kakšno koli priporočilo glede njegove uporabe. Zdravila Copaxone 40 mg/ml trikrat na teden se zato pri tej skupini bolnikov ne sme uporabljati.

Način uporabe

Zdravilo Copaxone se uporablja subkutano.

Zdravstveno osebje mora bolnika poučiti o tehnikah samoinjiciranja in ga nadzirati ob prvi samooporabi zdravila Copaxone ter 30 minut po tem.

Možnost draženja ali bolečine na mestu injiciranja zmanjšamo tako, da vsak dan izberemo drugo mesto injiciranja. Mesto samoinjiciranja lahko izberemo na trebuhu, nadlaktih, bokih ali stegnih.

Če si bolnik želi injicirati zdravilo s pomočjo pripomočka za injiciranje, je na voljo pripomoček CSYNC.

Pripomoček CSYNC je avtoinjektor, ki se uporablja z napolnjenimi injekcijskimi brizgami zdravila Copaxone in ni bil preskušan z drugimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Avtoinjektor CSYNC mora biti uporabljen v skladu s priporočili v navodilih za uporabo izdelovalca tega pripomočka.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Copaxone je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovino (glatiramerijev acetat) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Copaxone se uporablja samo subkutano. Ne sme se ga uporabljati intravensko ali intramuskularno.

Zdravnik mora bolniku pojasniti, da se lahko v nekaj minutah po injiciranju zdravila Copaxone pojavi reakcija z vsaj enim od naštetih simptomov: vazodilatacija (rdečica), bolečina v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija (glejte poglavje 4.8). Večina teh simptomov je kratkotrajnih in izzvenijo sami brez posledic. Če se pojavi hud neželen učinek, mora bolnik nemudoma prekiniti zdravljenje in o tem obvestiti zdravnika ali zdravnika nujne medicinske pomoči, ki se lahko odloči za uvedbo simptomatskega zdravljenja.

Dokazov, ki bi nakazovali, da je tveganje za pojav teh reakcij pogostejše pri določenih skupinah bolnikov, ni. Vseeno se pri zdravljenju z zdravilom Copaxone pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi boleznimi priporoča previdnost. Te bolnike je treba med zdravljenjem redno spremljati.

Redko so poročali o konvulzijah in/ali anafilaktoidnih ali alergičnih reakcijah.

Redko se lahko pojavijo tudi resne preobčutljivostne reakcije (bronhospazem, anafilaksija ali urtikarija). Zdravljenje z zdravilom Copaxone je treba prekiniti, kadar so reakcije hude in bolnika ustrezno zdraviti.

Po dolgotrajnem dnevnem zdravljenju z zdravilom Copaxone so v serumu bolnikov odkrili glatiramerijev acetat-reaktivna protitelesa. Največja koncentracija protiteles je bila dosežena 3-4 mesece po začetku zdravljenja, nato pa je padla in se ustalila pri koncentraciji, nekoliko večji kot na začetku zdravljenja.

Ni dokazano, da bi glatiramerijev acetat-reaktivna protitelesa izničila ali vplivala na klinično učinkovitost zdravila Copaxone.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z zdravilom Copaxone spremljati ledvično funkcijo. Čeprav ni dokazov o nalaganju imunskih kompleksov v glomerulih, te možnosti ne smemo izključiti.

V obdobju trženja zdravila so pri uporabi zdravila Copaxone poročali o redkih primerih hude okvare jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter) (glejte poglavje 4.8). Okvara jeter se je pojavila od nekaj dni do let po začetku zdravljenja z zdravilom Copaxone. Sočasna stanja, o katerih so poročali v teh primerih, so vključevala prekomerno uživanje alkohola, obstoječe okvare jeter ali anamnezo le-teh in uporabo drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil. V primeru klinično pomembne okvare jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Copaxone.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje zdravila Copaxone z drugimi zdravili uradno ni ovrednoteno. Ni podatkov o medsebojnem delovanju z interferonom beta.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s kortikosteroidi, so se pogosteje pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Poskusi *in vitro* so pokazali, da se glatiramerijev acetat v krvi močno veže na plazemske beljakovine, vendar ga fenitoin ali karbamazepin s plazemskih beljakovin ne izpodrivata, hkrati pa tudi glatiramerijev acetat ne izpodriva fenitoina ali karbamazena. Teoretično je vseeno možno, da glatiramerijev acetat vpliva na porazdelitev učinkovin, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine, zato je treba skrbno spremljati sočasno uporabo takih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi zdravila Copaxone 20 mg/ml pri nosečnicah ne kažejo na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Podatki o uporabi zdravila Copaxone 40 mg/ml pri nosečnicah so v skladu s temi ugotovitvami. Ustreznih epidemioloških podatkov trenutno ni na voljo. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Copaxone med nosečnostjo bolje izogibati, razen če koristi zdravljenja za mater odtehtajo tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se glatiramerijev acetat ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Pri podganah niso opazili nobenih pomembnih učinkov na potomce, razen nekoliko slabšega pridobivanja telesne mase pri potomcih mater, ki so prejemale zdravilo v času brejosti in laktacije (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti zdravljenje z zdravilom Copaxone ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Večina podatkov o varnosti zdravila Copaxone je bilo zbranih za zdravilo Copaxone 20 mg/ml, dano v obliki subkutane injekcije enkrat na dan. V tem poglavju so zbrani podatki o varnosti iz štirih s placebom nadzorovanih preskušanj z zdravilom Copaxone 20 mg/ml, danim enkrat na dan in iz enega s placebom nadzorovanega preskušanja z zdravilom Copaxone 40 mg/ml, danim trikrat na teden.

Neposredne primerjave varnosti zdravila Copaxone 20 mg/ml (danega dnevno) in 40 mg/ml (danega trikrat na teden) v isti študiji niso opravili.

Zdravilo Copaxone 20 mg/ml (aplicirano enkrat na dan)

V vseh kliničnih preskušanjih z zdravilom Copaxone 20 mg/ml so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Copaxone, reakcije na mestu injiciranja, saj je o njih poročala večina bolnikov. V nadzorovanih študijah je bil delež bolnikov, ki so poročali o vsaj enkratni reakciji na mestu injiciranja večji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Copaxone 20 mg/ml (70%), kot pri bolnikih, ki so prejeli injekcije placeba (37%). Najpogosteje poročane reakcije na mestu injiciranja so bile eritem, bolečina, zatrdlina, srbenje, edem, vnetje in preobčutljivost, o katerih so pogosteje poročali pri zdravilu Copaxone 20 mg/ml kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Za reakcijo, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, je značilen vsaj eden od naslednjih simptomov: vazodilatacija (rdečica), bolečina v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija (glejte poglavje 4.4). Reakcija se lahko pojavi v nekaj minutah po injiciranju zdravila Copaxone. Vsaj eden od simptomov reakcije, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, se je najmanj enkrat pojavil pri 31% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Copaxone 20 mg/ml in pri 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Vsi neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Copaxone 20 mg/ml, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so predstavljeni v spodnji tabeli. Podatki so pridobljeni v štirih ključnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, s skupaj 512 bolniki, ki so 36 mesecev prejeli zdravilo Copaxone 20 mg/dan in 509 bolniki, ki so prejeli placebo. Tri preskušanja pri bolnikih z recidivno-remitentno MS (RRMS – *relapsing remitting multiple sclerosis*) so vključevala 269 bolnikov z MS, ki so prejeli zdravilo Copaxone 20 mg/dan in 271 bolnikov z MS, ki so prejeli placebo do 35 mesecev. V četrto preskušanje, pri bolnikih, ki so doživeli prvo klinično epizodo in so imeli visoko tveganje za razvoj klinično izražene MS, je bilo vključenih 243 bolnikov, ki so 36 mesecev prejeli zdravilo Copaxone 20 mg/dan in 238 bolnikov, ki so prejeli placebo do 36 mesecev.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba, gripa	bronhitis, gastroenteritis, Herpes simplex, vnetje srednjega ušesa, rinitis, zobni absces, vaginalna kandidiaza*	absces, celulitis, furunkel, Herpes zoster, pielonefritis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		benigna novotvorba na koži, novotvorba	kožni rak
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija*	levkocitoza, levkopenija, splenomegalija, trombocitopenija, nenormalna morfologija limfocitov
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			golša, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, povečanje telesne mase*	alkoholna intoleranca, protin, hiperlipidemija, zvečane ravni natrija v krvi, zmanjšane ravni feritina v serumu
Psihiatrične motnje	anksioznost*, depresija	živčnost	nenavadne sanje, zmedenost, evforičnost, halucinacije, sovražno razpoloženje, manija, osebnostne motnje, poskus samomora
Bolezni živčevja	glavobol	disgevizija, hipertoničnost, migrena, motnje govora, sinkopa, tremor*	sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motnje motorike, mioklonus, nevritis, živčnomišična blokada, nistagmus, paraliza, paraliza peronealnega živca, stupor, motnje vidnega polja
Očesne bolezni		dvojni vid, bolezni oči*	katarakta, poškodba roženice, suho oko, očesna

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
			krvavitev, povečanje očesne veke, midriaza, atrofija optičnega živca
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolezni ušes	
Srčne bolezni		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinusna bradikardija, paroksizmalna tahikardija
Žilne bolezni	vazodilatacija*		varikoze ven
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja*	kašelj, sezonski rinitis	apneja, krvavitev iz nosu, hiperventilacija, krč glotisa, bolezen pljuč, občutek dušenja
Bolezni prebavil	navzea*	anorektalne bolezni, zaprtje, zobni karies, dispepsija, disfagija, nezmožnost zadrževanja blata, bruhanje*	kolitis, polipi v kolonu, enterokolitis, spahovanje, ulcerozni ezofagitis, periodontitis, rektalna krvavitev, povečanje žleze slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni jetrni testi	holelitiaza, hepatomegalija, okvare jeter, toksični hepatitis
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	ekhimoza, prekomerno znojenje, srbečica, bolezni kože*, koprivnica	angioedem, kontaktni dermatitis, nodozni eritem, kožni vozlič
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečina v križu*	bolečina v vratu	artritis, burzitis, bolečina v boku, atrofija mišic, osteoartritis
Bolezni sečil		urgenca odvajanja urina, polakisurija, zadrževanje urina	hematurija, nefrolitiaza, bolezni urinarnega trakta, nenormalni izvidi preiskave urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			splav
Motnje reprodukcije in dojk			povečanje prsi, erektilna disfunkcija, prolaps medenice, priapizem, bolezni prostate, nenormalen bris materničnega vratu, bolezni mod, vaginalna krvavitev, vulvovaginalne bolezni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečina v prsnem košu*, reakcije na mestu injiciranja*§, bolečina*	drgetanje*, edem obraza*, atrofija na mestu injiciranja*, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, povišana telesna temperatura	cista, učinek, podoben slabemu počutju po prekomernem uživanju alkohola, hipotermija, reakcija, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, vnetje, nekroza na mestu injiciranja, bolezni sluznic
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			postvakcinalni sindrom

* Pogostnost neželenega učinka je bila za več kot 2 % (> 2/100) večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Copaxone, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki brez oznake * predstavljajo razliko, ki je manjša ali enaka 2 %.

§ Izraz »reakcije na mestu injiciranja« (različnih vrst) združuje vse neželene učinke, ki so se zgodili na mestu injiciranja, razen atrofije na mestu injiciranja in nekroze na mestu injiciranja, ki sta v tabeli omenjeni posebej.

♣ Vključuje stanja, ki so povezana z lokalizirano lipoatrofijo na mestu injiciranja.

V četrtem zgoraj omenjenem preskušanju je s placebom nadzorovanemu obdobju sledila odprta faza zdravljenja. Med odprtim obdobjem spremljanja, ki je trajalo do 5 let, niso opazili sprememb v znanem varnostnem profilu zdravila Copaxone 20 mg/ml.

Poročila o redkih ($\geq 1/10.000$ do $1 < 1.000$) anafilaktoidnih reakcijah so bila pridobljena v nekontroliranih kliničnih preskušanjih na bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z zdravilom Copaxone ter v obdobju trženja zdravila Copaxone.

Zdravilo Copaxone 40 mg/ml (aplicirano trikrat na teden)

Varnost zdravila Copaxone 40 mg/ml so ocenili na podlagi dvojno slepega, s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja pri bolnikih z RRMS, pri čemer je bilo skupaj 943 bolnikov zdravljenih z zdravilom Copaxone 40 mg/ml trikrat na teden, 461 bolnikov pa je 12 mesecev prejelo placebo.

Na splošno so bile vrste neželenih učinkov zdravila, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Copaxone 40 mg/ml, danim trikrat na teden, enake že znanim in označenim za zdravilo Copaxone 20 mg/ml, danim enkrat na dan. Predvsem o reakcijah na mestu injiciranja in o takojšnjih reakcijah po injiciranju so za zdravilo Copaxone 40 mg/ml, dano trikrat na teden, poročali redkeje kot za zdravilo Copaxone 20 mg/ml, dano enkrat na dan, (35,5% v primerjavi s 70% za reakcije na mestu injiciranja in 7,8% v primerjavi z 31% za takojšnje reakcije po injiciranju).

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 36 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Copaxone 40 mg/ml, v primerjavi s 5% bolnikov, ki so prejeli placebo. O takojšnjih reakcijah po injiciranju so poročali pri 8% bolnikov, ki so dobivali zdravilo Copaxone 40 mg/ml, v primerjavi z 2% pri placebo.

Opazili so nekaj specifičnih neželenih učinkov:

- Anafilaktični odziv so pri bolnikih z MS, zdravljenih z zdravilom Copaxone 20 mg/ml v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja opazili redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). O tem so poročali pri 0,3% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Copaxone 40 mg/ml (občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).
- O nekrozi na mestu injiciranja niso poročali.
- O eritemu kože in bolečinah v udih, ki za zdravilo Copaxone 20 mg/ml niso opisani, so poročali pri 2,1% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Copaxone 40 mg/ml (pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- O vsakem od obeh neželenih učinkov, okvari jeter zaradi zdravila in toksičnem hepatitisu, so poročali pri enem bolniku zdravljenim z zdravilom Copaxone 40 mg/ml (0,1%), (občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

V obdobju trženja zdravila so pri uporabi zdravila Copaxone poročali o redkih primerih hude okvare jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter). Večina primerov hude okvare jeter je izzvenela z ukinitvijo zdravljenja. Jetrni dogodki so se pojavljali od nekaj dni do let po začetku zdravljenja z zdravilom Copaxone. V primeru klinično pomembne okvare jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Copaxone.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Obstaja nekaj poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Copaxone (do 300 mg glatiramerijevega acetata). Ti primeri so bili povezani izključno z neželenimi učinki, navedenimi v poglavju 4.8.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika nadzorovati in uvesti ustrezno simptomatsko ter podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti

Oznaka ATC: L03AX13

Mehanizem delovanja

Mehanizem terapevtskega učinkovanja glatiramerijevega acetata pri recidivnih oblikah MS, ni povsem pojasnjen, vendar se domneva, da vključuje spremembo imunskih procesov. Študije na živalih in bolnikih z MS kažejo, da glatiramerijev acetat deluje na nespecifične imunske celice, vključno z monociti, dendritičnimi celicami in B celicami, ki nato spreminjajo prilagoditvene funkcije B in T celic in inducirajo protivnetno in regulatorno citokinsko sekrecijo. Ali je terapevtski učinek posredovan z zgoraj opisanimi celičnimi učinki ni znano, saj je patofiziologija MS le delno razumljena.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Dokazi, ki podpirajo učinkovitost zdravila Copaxone 40 mg/ml injekcij, danega subkutano trikrat na teden pri zmanjšanju pogostnosti recidivov, so bili pridobljeni v eni 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji.

V osrednji klinični študiji je bila recidivno-remitentna multipla skleroza opredeljena bodisi z vsaj enim dokumentiranim recidivom v zadnjih 12 mesecih ali z vsaj dvema dokumentiranima recidivoma v zadnjih 24 mesecih ali z enim dokumentiranim recidivom med zadnjimi 12 - 24 meseci z vsaj eno T1 z gadolinijem označeno lezijo, vidno na magnetnoresonančnem (MR) slikanju, opravljenim v zadnjih 12 mesecih.

Skupaj je bilo randomiziranih 1.404 bolnikov v razmerju 2:1 za prejemanje bodisi zdravila Copaxone 40 mg/ml (n = 943) ali placeba (n = 461). Obe zdravljene skupini sta bili primerljivi glede izhodiščne demografike, značilnosti bolezni MS in parametrov na MR. Bolniki so imeli mediano 2,0 recidiva v 2 letih pred slikanjem.

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Copaxone 40 mg/ml trikrat na teden, pomembno in statistično značilno zmanjšanje primarnega in sekundarnega izmerjenega izida, kar je skladno z učinkom zdravljenja zdravila Copaxone 20 mg/ml, danega enkrat na dan.

V naslednji preglednici so vrednosti za primarne in sekundarne izmerjene izide za populacijo z namenom zdravljenja:

Izmerjen izid	Prilagojene povprečne ocene		Vrednost p
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Letna stopnja recidiva	0,331	0,505	p < 0,0001

Razlika v absolutnem tveganju* (95% intervali zaupanja)	-0,174 [-0,2841 do -0,0639]		
Skupno število novih/povečanih lezij T2 v 6. in 12. mesecu	3,650	5,592	p < 0,0001
Razmerje pogostnosti** (95-% intervali zaupanja)	0,653 [0,546 do 0,780]		
Skupno število vidnih lezij na slikanju, poudarjenem s T1, v 6. in 12. mesecu	0,905	1,639	p < 0,0001
Razmerje pogostnosti** (95% intervali zaupanja)	0,552 [0,436 do 0,699]		

*Razlika v absolutnem tveganju je opredeljena kot razlika med prilagojeno povprečno letno stopnjo recidiva GA 40 mg trikrat na teden in prilagojeno povprečno letno stopnjo recidiva za placebo.

** Razmerje pogostnosti je opredeljeno kot razmerje med povprečnimi GA 40 mg trikrat na teden in razmerjem pogostnosti, prilagojenim za placebo.

Neposredne primerjave učinkovitosti in varnosti zdravila Copaxone 20 mg/ml (dan dnevno) in 40 mg/ml (dan trikrat na teden) v isti študiji niso opravili.

Copaxone 40 mg/ml: delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti (PNI) je bil raziskovalni cilj v 12-mesečni s placebom nadzorovani študiji (GALA). Trimesečni PNI je imelo 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Copaxone (razmerje obojev, RO [95% IZ]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Vključno z odprtim podaljšanjem študije (do 7 let) je bil čas do 6-mesečnega PNI cilj raziskave. Razmerje tveganja (RT) [95% IZ] za namen zdravljenja kohorte, ki primerja začetno skupino, ki je prejela zdravilo Copaxone in zapoznelo začetno skupino, je bilo 0,892 [0,688, 1,157] (p = 0,3898).

Dokazov o uporabi zdravila Copaxone pri primarno ali sekundarno napredovali boleznih trenutno ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije na bolnikih niso bile izvedene. *In vitro* podatki in omejeni podatki, zbrani pri zdravih prostovoljcih, so pokazali, da se subkutano injiciran glatiramer acetat dobro absorbira in da se večji del odmerka že v podkožju razgradi na manjše fragmente.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka razen tistih, ki so opisana v drugih poglavjih SmPC-ja. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih podatkov za ljudi ni mogoče določiti mej izpostavljenosti med živalmi in ljudmi.

Pri majhnem številu podgan in opic, ki so jim dajali glatiramerijev acetat vsaj 6 mesecev, so poročali o odlaganju imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih. V dveletni študiji na podganah pa niso ugotovili odlaganja imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih.

Po dajanju glatiramerijevega acetata senzibiliziranim živalim (budre ali miši) je prišlo do takojšnje preobčutljivosti. Pomembnost teh podatkov za človeka ni znana.

Toksičnost na mestu injiciranja je bila pogosta pri večkratni uporabi glatiramerijevega acetata na živalih.

Pri podganah so pri subkutanih odmerkih ≥ 6 mg/kg/dan opazili rahlo, a statistično značilno zmanjšanje pridobivanja telesne mase pri potomcih, rojenih samicam, zdravljenih v času brejosti in laktacije (2,83-kratni največji priporočeni dnevni odmerek 60 kg odrasle osebe na podlagi mg/m²) v primerjavi s kontrolo. Drugih pomembnih učinkov na rast potomcev in vedenjski razvoj niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Če napoljenih injekcijskih brizg ni mogoče shraniti v hladilniku, jih lahko shranjujete pri temperaturi med 15 °C in 25 °C, za enkratno obdobje do največ enega meseca.

Če v enem mesecu napoljenih brizg zdravila Copaxone ne porabite in so še vedno v originalni ovojnini, jih morate ponovno shraniti v hladilnik (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Copaxone 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi je sestavljeno iz 1 ml brezbarvne steklene injekcijske brizge tipa I z natakajeno iglo, modrega bata iz polipropilena (opcijsko polistirena), gumijastega zamaška in ščitnika za iglo.

Ena napoljena injekcijska brizga je pakirana ločeno v PVC pretisni omet.

Zdravilo Copaxone 40 mg/ml je na voljo v pakiranjih po 3 ali 12 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje ali v večjem pakiranju po 36 (3 pakiranja po 12) napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/07/00419/005-007

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJADOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 31. 1. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 9. 2020