

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Copaxone 20 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (1 ml) raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg glatiramerijevega acetata*, kar ustreza 18 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

Bistra raztopina brez vidnih delcev.

Raztopina za injiciranje ima pH med 5,5 -7,0 in osmolarnost približno 265 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 20 mg glatiramerijevega acetata (ena napolnjena injekcijska brizga), injiciranega kot subkutana injekcija enkrat na dan.

Trenutno ni podatkov, kako dolgo naj traja zdravljenje.

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

Bolniki z okvaro ledvic

Uporabe zdravila Copaxone pri bolnikih z okvaro ledvic 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.

Omejeni objavljeni podatki kažejo, da je varnostni profil pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, ki so

vsak dan prejema 20 mg zdravila Copaxone subkutano, primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih. Za uporabo zdravila Copaxone pri otrocih, mlajših od 12 let, ni dovolj podatkov za kakšno koli priporočilo glede njegove uporabe. Zdravila Copaxone 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 in 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 preskušán 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.

Pri uporabi zdravila Copaxone so opazili redke primere hude okvare jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter). Okvara jeter se je pojavila od nekaj dni do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Copaxone. Večina primerov hude okvare jeter je izzvenela po prekinitvi zdravljenja. V nekaterih primerih so se te reakcije pojavile v prisotnosti prekomernega uživanja alkohola, obstoječe okvare jeter ali anamnezo le-teh in uporabo drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil. Bolnike je treba redno spremljati glede znakov okvare jeter in jim naročiti, naj ob pojavu simptomov okvare jeter nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. 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.

Opažanja iz obstoječih kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja ne kažejo nobenih pomembnih interakcij zdravila Copaxone s terapijami, ki se pogosto uporabljajo pri bolnikih z MS, tudi ob sočasni uporabi kortikosteroidov za največ 28 dni.

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

Zmerno število podatkov o uporabi pri nosečnicah (med 300 in 1000 izvidov nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih ne kažejo reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

O uporabi zdravila Copaxone med nosečnostjo je potrebno razmisliti, v kolikor je le to potrebno.

Dojenje

Fizikalno-kemijske lastnosti in nizka peroralna absorpcija kažejo, da je izpostavljenost novorojenčkov/dojenčkov glatiramerijevemu acetatu prek materinega mleka zanemarljiva. Podatki iz neintervencijske retrospektivne študije pri 60-ih dojenčkih doječih mater, ki so bile izpostavljene glatiramerijevemu acetatu, v primerjavi z 60-mi dojenčki doječih mater, ki niso bile izpostavljene nobeni terapiji, ki bi spreminjala potek bolezni, in omejeni podatki v obdobju trženja zdravila pri ljudeh, niso pokazali negativnih učinkov glatiramerijevega acetata.

Zdravilo Copaxone se lahko uporablja med dojenjem.

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

V vseh kliničnih preskušanjih 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 (70 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli injekcije placeba (37 %). Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in iz izkušenj v obdobju trženja so eritem, bolečina, zatrdlina, srbenje, edem, vnetje, preobčutljivost in redki pojavi lipoatrofije in kožne nekroze.

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 in pri 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, so predstavljeni v spodnji tabeli. Podatki iz klinični preskušanj so bili pridobljeni v štirih ključnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, s skupaj 512 bolniki, ki so 36 mesecev prejeli zdravilo Copaxone 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 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 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)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
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 morfoloija 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		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
			motnje, poskus samomora		
Bolezni živčevja	glavobol	disgevizija, hipertoniya, 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 krvavitev, povešanje 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	toksični hepatitis, okvara jeter	odpoved jeter [#]
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	ekhimoza, prekomerno znojenje,	angioedem, kontaktni dermatitis,		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (> 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
		srbečica, bolezn kože*, koprivnica	nodozni eritem, kožni vozlič		
Bolezni mišično- skeletalnega 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, nefrolitiazja, bolezni urinarnega trakta, nenormalni izvidi preiskave urina		
Motnje reprodukcije in dojk			povečanje prsi, erektilna disfunkcija, prolaps medenice, priapizem, bolezni prostate, nenormalen bris materničnega vratu, bolezn 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			postvokcinalni 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.

Poročali so o nekaj primerih s presaditvijo jeter.

V četrtem, zgoraj omenjenem preskušanju, je s placebom nadzorovanemu obdobju sledila odprta faza zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Med odprtim obdobjem spremljanja, ki je trajalo do 5 let, niso opazili sprememb v znanem varnostnem profilu zdravila Copaxone.

Pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z zdravilom Copaxone v nenadzorovanih kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila Copaxone so pridobili poročila o naslednjih neželenih učinkih: preobčutljivostne reakcije (vključno z redkimi pojavi anafilaksije, > 1/10.000, <1/1.000).

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, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti

Oznaka ATC: L03AX13

Mehanizem delovanja

Mehanizem terapevtskega delovanja glatiramerijev acetat 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. Ni znano ali je terapevtski učinek posredovan z zgoraj opisanimi celičnimi učinki, saj je patofiziologija MS le delno pojasnjena.

Klinična učinkovitost in varnost

RRMS:

Skupno je bilo v treh nadzorovanih preskušanjih z zdravilom Copaxone zdravljenih 269 bolnikov. V prvo, dve leti trajajočo študijo, je bilo vključenih 50 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli zdravilo Copaxone = 25, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 25), z diagnozo recidivno-remitentne MS glede na takrat uporabljane standardne kriterije, ki so imeli vsaj dva napada nevrološke disfunkcije (poslabšanja) v predhodnih dveh letih. V drugo študijo je bilo z uporabo enakih vključitvenih kriterijev vključenih 251 bolnikov, ki so se zdravili do 35 mesecev (število bolnikov, ki so prejeli zdravilo Copaxone = 125, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 126). V tretjo, devetmesečno študijo, je bilo vključenih 239 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli zdravilo Copaxone = 119, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 120), kjer so bili vključitveni kriteriji podobni kot v prvi in drugi študiji z dodatnim kriterijem, da so morali imeti bolniki vsaj eno z gadolinijem označeno lezijo, vidno ob pregledu z magnetno resonanco.

V kliničnih preskušanjih se je število zagonov boleznih pri bolnikih z MS, ki so prejeli zdravilo Copaxone, značilno zmanjšalo v primerjavi s številom zagonov boleznih pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V največji nadzorovani študiji se je število zagonov zmanjšalo za 32 % in sicer z 1,98 pri bolnikih, ki so prejeli placebo na 1,34 pri bolnikih, ki so prejeli glatiramerijev acetat.

Podatki o izpostavljenosti so na voljo za obdobje do dvanajst let za 103 bolnike, zdravljene z zdravilom Copaxone.

Zdravilo Copaxone je v primerjavi s placebom izkazalo koristne učinke tudi na parametre MRI, pomembne za recidivno-reminetno MS.

Copaxone 20 mg/ml: v nadzorovani študiji 9001/9001E, ki je vključevala 251 bolnikov, ki so jih spremljali do 35 mesecev (vključno s podaljšanjem slepe faze 9001E študije 9001), je bil skupni odstotek bolnikov, ki so razvili 3-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti, 29,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo in 23,2 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Copaxone ($p = 0,199$).

O vplivu zdravila Copaxone na trajanja ali intenziteto zagona boleznih ni dokazov.

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

Enkratni klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z ustrežno definirano, enkratno, unifokalno nevrološko manifestacijo in z MR vidnimi značilnostmi, ki kažejo na veliko verjetnost MS (vsaj dve T2 cerebralni leziji s premerom nad 6 mm na magnetni resonanci) so izvedli eno s placebom nadzorovano študijo s 481 bolniki (število bolnikov, ki so prejeli zdravilo Copaxone = 243, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 238). Izključiti so morali vse druge bolezni, razen MS, ki bi lahko bolj razložile znake in simptome pri omenjenih bolnikih. S placebom nadzorovanemu obdobju je sledila odprta faza zdravljenja: Bolniki, ki so imeli simptome MS ali niso imeli simptomov boleznih tri leta, kar koli se je pojavilo prej, so bili vključeni v aktivno zdravljenje v odprto fazo za dodatno obdobje dveh let, pri čemer skupno trajanje zdravljenja ni smelo preseči 5 let. Od 243 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v skupino zdravljenih z zdravilom Copaxone, jih je v odprti fazi 198 nadaljevalo z zdravljenjem. Od 238 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v skupino s placebom, jih je v odprto fazo zdravljenja z zdravilom Copaxone prešlo 211 .

Med obdobjem, ki je bilo nadzorovano s placebom in je potekalo do treh let, je zdravilo Copaxone v skladu s Poserjevimi kriteriji statistično značilno in klinično pomembno zavrlo napredovanje boleznih od prvega kliničnega dogodka do klinično izražene multiple skleroze (CDMS - *clinically definite multiple sclerosis*). Tveganje se je zmanjšalo za 45 % (razmerje tveganja = 0,55; 95 % interval zaupanja [0,40; 0,77], $p=0,0005$). Delež bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala do CDMS, je bil 43 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 25 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Copaxone.

Prednost zdravljenja z zdravilom Copaxone pred placebom sta pokazali tudi dve končni točki na magnetnoresonančnem slikanju, in sicer število novih T2 lezij in volumen T2 lezij.

Post-hoc analizo podskupin so izpeljali pri bolnikih z različnimi osnovnimi značilnostmi, s čimer so želeli identificirati populacijo z visokim tveganjem za pojav drugega napada. Pri bolnikih, ki so imeli ob začetnem magnetnoresonančnem slikanju vsaj eno T1 z gadolinijem označeno lezijo in 9 ali več T2 lezij, je v 2,4 leta prišlo do poslabšanja boleznih do CDMS pri 50 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in 28 % bolnikov, ki so prejeli Copaxone. Pri bolnikih, ki so imeli na začetku 9 ali več T2 lezij, je prišlo v 2,4 leta do poslabšanja boleznih do CDMS pri 45% bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 26 % bolnikov, ki so prejeli Copaxone. Vendar vpliv zgodnjega zdravljenja z zdravilom Copaxone na dolgotrajni razvoj boleznih ni znan niti pri omenjenih podskupinah z visokim tveganjem, saj je bila študija načrtovana predvsem za pridobitev ocene o času, ki je potreben do pojava drugega dogodka. V vsakem primeru je potrebno o zdravljenju razmisliti le pri bolnikih z visokim tveganjem.

Učinek, izražen v s placebom nadzorovani fazi, je bil potrjen v do 5 letnem obdobju spremljanja. Čas napredovanja od prvega kliničnega dogodka do CDMS je bil podaljšan z zgodnjim zdravljenjem z zdravilom Copaxone v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem, kar se je pokazalo z 41% zmanjšanjem tveganja pri zgodnjem v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem (razmerje tveganja = 0,59; 95 % interval zaupanja [0,44; 0,80], $p=0,0005$). Delež oseb v skupini z zakasnjnim zdravljenjem, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, je bil večji (49,6 %) v primerjavi z deležem v skupini zgodnjega zdravljenja (32,9 %).

Konsistentni učinek v prid zgodnjemu zdravljenju v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem skozi čas je bil izkazan na letnem številu lezij v obdobju celotne študije, na novih T₁ z gadolinijem označenih lezijah (zmanjšane za 54 %; $p<0,0001$), na novih T₂ lezijah (zmanjšane za 42 %; $p<0,0001$) in na novih T₁ hipointenzivnih lezijah (zmanjšane za 52%; $p<0,0001$). Učinek zmanjšanja v prid zgodnjemu v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem so prav tako opazili na celokupnem številu novih T₁ z gadolinijem označenih lezij (zmanjšane za 46 %; $p=0,001$), na volumnu T₁ z gadolinijem označenih lezij (srednja razlika -0,06 ml; $p<0,001$), kakor tudi na celokupnem številu novih T₁ hipointenzivnih lezij (zmanjšane za 46 %; $p<0,001$), merjenih med celotnim potekom študije.

Med kohortami zgodnjega zdravljenja in zakasnjenege zdravljenja ni bilo občutnih razlik niti v volumnih T₁ hipointenzivnih lezij niti v atrofiji možganov v obdobju 5 let. Analiza atrofije možganov pri zadnji opazovani vrednosti (prilagojeno izpostavitvi zdravljenju), je pokazala zmanjšanje v prid zgodnjemu zdravljenju z glatiramerijevim acetatom (srednja razlika v odstotkih sprememb volumna možganov je bila 0,28 %; $p=0,0209$).

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 glatiramerijev 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

3 leta

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 napolnjenih 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 napolnjenih brizg zdravila Copaxone 20 mg/ml ne porabite in so še vedno v originalni ovojnini, jih morate ponovno shraniti v hladilnik (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Ena napolnjena injekcijska brizga je pakirana ločeno v PVC pretisni omot.

Zdravilo Copaxone je na voljo v pakiranjih po 7, 28 ali 30 napolnjenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje ali v večjem pakiranju po 90 (3 pakiranja po 30) napolnjenih 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

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/07/00419/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJADOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 31. 1. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 10. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 2. 2024