

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Copaxone 40 mg/ml
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka (1 ml) injekčného roztoku obsahuje 40 mg glatirameracetátu*, čo zodpovedá 36 mg glatirameru.

* Glatirameracetát je acetátová soľ syntetických polypeptidov obsahujúca štyri prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny: kyselinu L-glutámovú, L-alanín, L-tyrozín a L-lyzín s molárnymi frakčnými rozpätiami 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 a 0,300-0,374 v uvedenom poradí. Priemerná molekulová hmotnosť glatirameracetátu je 5 000-9 000 daltonov. Vzhľadom ku komplexite svojej kompozície nemôže byť žiadny špecifický polypeptid plne charakterizovaný, vrátane sekvencie aminokyselín, hoci finálne zloženie glatirameracetátu nie je úplne náhodné.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Číry roztok bez viditeľných častôčiek.

Injekčný roztok má pH 5,5 - 7,0 a osmolaritu približne 300 mOsmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Copaxone je indikovaný na liečbu relapsujúcich foriem roztrúsenej sklerózy (sklerózy multiplex, SM) (dôležité informácie o populácii, pre ktorú bola stanovená účinnosť, nájdete v časti 5.1).

Copaxone nie je indikovaný na primárnu ani sekundárnu progresívnu SM.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Copaxonom sa má začať pod dohľadom neurológa alebo lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou SM.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých je 40 mg glatirameracetátu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia trikrát týždenne s najmenej 48-hodinovým odstupom.

V súčasnosti nie je známe, ako dlho má byť pacient liečený.

Rozhodnutie o dlhodobej liečbe musí urobiť ošetrojúci lekár na základe individuálneho prístupu.

Porucha funkcie obličiek

Copaxone nebol u pacientov s poruchou funkcie obličiek špecificky skúmaný (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

Copaxone nebol u starších osôb špecificky skúmaný.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť glatirameracetátu u detí a dospelievajúcich nebola stanovená. Nie je dostatok dostupných informácií o použití Copaxone 40 mg/ml podávaného trikrát týždenne u detí a dospelievajúcich mladších ako 18 rokov, aby sa vytvorili odporúčania pre jeho používanie. Copaxone 40 mg/ml podávaný trikrát týždenne sa preto nemá používať u tejto populácie.

Spôsob podávania

Copaxone je určený na subkutánne použitie.

Pacienti musia byť poučení, ako si majú sami podávať injekciu a majú byť pod dohľadom

zdravotníckeho personálu, keď si sami prvýkrát podávajú injekciu a 30 minút po jej podaní.

Každá injekcia sa musí podávať na iné miesto, aby sa znížila pravdepodobnosť lokálneho podráždenia alebo bolesti v mieste podania injekcie. Vhodné miesta na podanie injekcie, ktorú si pacient môže sám aplikovať, sú ramená, brucho, boky a stehná.

Ak chcú pacienti na podanie injekcie použiť zdravotnícku pomôcku, majú k dispozícii zdravotnícku pomôcku CSYNC. Zdravotnícka pomôcka CSYNC je autoinjektor určený na použitie s naplnenými injekčnými striekačkami Copaxone a nebol testovaný na použitie s inými naplnenými injekčnými striekačkami. Zdravotnícka pomôcka CSYNC sa má používať podľa odporúčaní poskytnutých výrobcom zariadenia.

4.3 Kontraindikácie

Copaxone je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- precitlivosť na liečivo (glatirameracetát) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Copaxone sa má podávať iba subkutánne. Copaxone sa nemá podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Ošetrojúci lekár má pacientovi vysvetliť, že v priebehu pár minút po podaní injekcie Copaxonu sa môže objaviť niektorá z nasledujúcich reakcií: vazodilatácia (sčervenanie), bolesť na hrudi, dyspnoe, palpitácie alebo tachykardia (pozri časť 4.8). Väčšina týchto príznakov trvá krátko a vymizne spontánne bez následkov. Ak sa objaví závažný nežiaduci účinok, pacient musí okamžite prerušiť liečbu Copaxonom a má vyhľadať svojho lekára alebo lekára na pohotovosti. Symptomatická liečba sa môže začať podľa uváženia lekára.

Nie je známe, že by niektorá skupina pacientov bola viac ohrozená týmito reakciami. Napriek tomu sa musí postupovať opatrne pri podávaní Copaxonu pacientom s poruchami srdca. Títo pacienti musia byť počas liečby pravidelne sledovaní.

Výskyt kŕčov a/alebo anafylaktoidných alebo alergických reakcií bol zaznamenaný zriedkavo. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť závažné reakcie z precitlivosti (napr. bronchospazmus, anafylaxia alebo urtikária). Ak sú reakcie závažné, musí sa začať vhodná liečba a podávanie Copaxonu má byť prerušené.

Protilátky reagujúce na glatirameracetát boli detegované v sére pacientov liečených dlhodobo Copaxonom podávaným denne. Maximálne hladiny boli dosiahnuté v priemere po 3-4 mesiacoch liečby, potom sa znížili a stabilizovali na hodnotách mierne zvýšených oproti pôvodným hodnotám.

Nie je dokázané, že tieto protilátky reagujúce na glatirameracetát sú neutralizujúce, alebo že ich vznik môže ovplyvniť klinickú účinnosť Copaxonu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek musia byť počas liečby Copaxonom monitorované renálne funkcie. Hoci u pacientov nebolo dokázané ukladanie imunokomplexov v glomeruloch, nie je to možné vylúčiť.

Pozorovali sa zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene (vrátane hepatitídy so žltáčkou, zlyhania pečene a ojedinelých prípadov transplantácie pečene). Poškodenie pečene sa vyskytlo niekoľko dní až rokov od začatia liečby Copaxonom. Väčšina prípadov závažného poškodenia pečene po ukončení liečby ustúpila.

V niektorých prípadoch sa tieto reakcie vyskytli v prítomnosti nadmernej konzumácie alkoholu, súčasného poškodenia pečene alebo poškodenia pečene v anamnéze a používania iných potenciálne hepatotoxických liekov. Pacienti majú byť pravidelne sledovaní kvôli prejavom poškodenia pečene a majú byť poučení o tom, aby v prípade príznakov poškodenia pečene vyhľadali okamžitú lekársku pomoc. V prípade klinicky významného poškodenia pečene je potrebné zvážiť ukončenie liečby Copaxonom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie Copaxonu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené. Informácie o interakcii s interferénom beta nie sú dostupné.

Zvýšený výskyt reakcií v mieste vpichu sa zaznamenal u pacientov, ktorým sa súbežne s Copaxonom podávali kortikosteroidy.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že glatirameracetát sa v krvi silno viaže na plazmatické proteíny, nie je však nahradený ani nenahradzuje fenytoín alebo karbamazepín. Pretože existuje teoretická možnosť, že Copaxone môže ovplyvniť distribúciu látok viažucich sa na proteíny, súbežné podávanie takýchto liekov sa musí pozorne sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Stredne veľké množstvo údajov získaných od gravidných žien (medzi 300 - 1000 výsledkov gravidít) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetoneonatólnu toxicitu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Použitie Copaxone počas gravidity sa môže zvážiť, ak je to potrebné.

Dojčenie

Fyzikálno-chemické vlastnosti a nízka perorálna absorpcia naznačujú, že expozícia glatirameracetátu prostredníctvom materského mlieka je u novorodencov/dojčiat zanedbateľná. Neintervenčná retrospektívna štúdia u 60 detí dojčených matkami liečenými glatirameracetátom v porovnaní so 60 deťmi dojčenými matkami, ktoré neboli vystavené žiadnej chorobe modifikujúcej liečbe a obmedzené postmarketingové údaje u ľudí nepreukázali žiadne negatívne účinky glatirameracetátu.

Copaxone sa môže používať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina údajov o bezpečnosti Copaxonu bola zhromaždená pre Copaxone 20 mg/ml, ktorý bol podávaný vo forme subkutánnej injekcie jedenkrát denne. Táto časť obsahuje súhrnné údaje o bezpečnosti zo štyroch placebom kontrolovaných skúšaní s Copaxonom 20 mg/ml podávaným jedenkrát denne a z jedného placebom kontrolovaného skúšania s Copaxonom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne.

Priame porovnanie bezpečnosti Copaxonu 20 mg/ml (podávaného denne) a 40 mg/ml (podávaného trikrát týždenne) v jednej štúdií sa nevykonávalo.

Copaxone 20 mg/ml (podávaný jedenkrát denne)

Vo všetkých klinických skúšaníach s Copaxonom 20 mg/ml boli reakcie v mieste podania najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami a popisovala ich väčšina pacientov, ktorým sa Copaxone podával. V kontrolovaných štúdiách bol počet pacientov, ktorí hlásili takéto reakcie najmenej jedenkrát vyšší u pacientov liečených Copaxonom 20 mg/ml (70 %) oproti pacientom dostávajúcim placebo (37 %). Najčastejšie hlásené reakcie v mieste podania, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov dostávajúcich Copaxone 20 mg/ml ako u pacientov dostávajúcich placebo boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože, svrbenie, edém, zápal a precitlivosť.

Reakcia, spojená s minimálne jedným alebo s viacerými z nasledujúcich príznakov, bola popísaná ako bezprostredná postinjekčná reakcia: vazodilatácia (sčervenanie), bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, palpitácia alebo tachykardia (pozri časť 4.4). Táto reakcia sa môže objaviť v priebehu niekoľkých minút po podaní injekcie Copaxonu. Najmenej jeden z týchto príznakov bezprostrednej postinjekčnej reakcie bol hlásený najmenej raz u 31 % pacientov, ktorým sa podával Copaxone 20 mg/ml v porovnaní s 13 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Údaje z klinických skúšaní pochádzajú zo štyroch pivotných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s celkovým počtom 512 pacientov liečených liekom Copaxone 20 mg/deň a 509 pacientov liečených placebom počas až 36 mesiacov. Do troch skúšaní u pacientov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex (RRMS) bolo zahrnutých 269 pacientov, ktorí boli liečení Copaxonom 20 mg/deň a 271 pacientov dostávajúcich placebo počas až 35 mesiacov. Štvrté skúšanie u pacientov s prvou klinickou epizódou a zisteným vysokým rizikom vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex zahŕňalo 243 pacientov liečených liekom Copaxone 20 mg/deň a 238 pacientov dostávajúcich placebo počas až 36 mesiacov.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	infekcia, influenza	bronchitída, gastroenteritída, herpes simplex, otitis média, rinitída, absces zubov, vaginálna kandidóza*	absces, celulitída, furunkel, herpes zoster, pyelonefritída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		benígny novotvar kože, novotvary	rakovina kože		

Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfadenopatia*	leukocytóza, leukopénia, splenomegália, trombocytopénia, abnormálna morfológia lymfocytov		
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			
Poruchy endokrinného systému			struma, hypertyreoidizmus		
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, prírastok hmotnosti*	neznášateľnosť alkoholu, dna, hyperlipidémia, zvýšenie hladiny sodíka v krvi, zníženie sérového feritínu		
Psychické poruchy	úzkosť*, depresia	nervozita	abnormálne sny, zmätenosť, euforická nálada, halucinácie, nepriateľské správanie, mánia, poruchy osobnosti, pokus o samovraždu		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	dysgeúzia, hypertónia, migréna, poruchy reči, synkopa, tremor*,	syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, kŕče, dysgrafia, dyslexia, dystónia, motorická dysfunkcia, myoklónia, neuritída, neuromuskulárna blokáda, nystagmus, paralýza, ochrnutie peroneálneho nervu, stupor, poruchy zorného poľa		
Poruchy oka		diplopia, ochorenie oka*	katarakta, korneálna lézia, suché oko, hemorágia oka, ptóza očného viečka, mydriáza,		

			atrofia optického nervu		
Poruchy ucha a labyrintu		ochorenie ucha			
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti		palpitácie*, tachykardia*	extrasystoly, sínusová bradykardia, paroxyzmálna tachykardia		
Poruchy ciev	vazodilatácia*		kŕčové žily		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe*	kašeľ, sezónna rinitída	apnoe, epistaxa, hyperventilácia, laryngospazmus, ochorenie pľúc, pocit dusenia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea*	anorektálne poruchy, zápcha, zubný kaz, dyspepsia, dysfágia, inkontinencia stolice, vracanie*	kolitída, polyp hrubého čreva, enterokolitída, grganie, vred pažeráka, periodontitída, rektálne krvácanie, zväčšenie slinných žliaz		
Poruchy pečene a žlčových ciest		abnormálne výsledky funkčných testov pečene	cholelitiáza, hepatomegália	toxická hepatitída, poškodenie pečene	zlyhanie pečene [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka*	ekchymóza, hyperhidróza, pruritus, poruchy kože*, urtikária	angioedém, kontaktná dermatitída, erythema nodosum, kožné noduly		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kĺbov, bolesť chrbta*	bolesť krku	artritída, burzitída, bolesť v boku, atrofia svalov, osteoartritída		
Poruchy obličiek a močových ciest		urgentné nutkanie na močenie, polakizúria, zadržiavanie moču	hematúria, nefrolitiáza, poruchy močového traktu, abnormálny nález v moči		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			naliatie prs, erektilná dysfunkcia, prolaps		

			orgánov malej panvy, priapizmus, poruchy prostaty, abnormálny ster z krčka maternice, poruchy semenníkov, vaginálne krvácanie, vulvovaginálne poruchy		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, bolesť na hrudi*, reakcie v mieste podania*§, bolesť*	zimnica*, opuch tváre*, atrofia v mieste podania♣, lokálne reakcie*, periférny edém, edém, pyrexia	cysta, nevoľnosť ako po požití alkoholu, hypotermia, bezprostredná postinjekčná reakcia, zápal, nekróza v mieste podania, poruchy slizníc		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			postvaccinačný syndróm		

* Viac ako o 2 % (>2/100) vyšší výskyt v skupine liečenej Copaxonom ako v skupine dostávajúcej placebo.

Nežiaduce reakcie bez symbolu * reprezentuje rozdiel menší alebo rovný 2 %.

§ Termín „reakcie v mieste podania“ (rôzne druhy) zahŕňa všetky nežiaduce reakcie objavujúce sa v mieste podania okrem atrofie v mieste podania a nekrózy v mieste podania, ktoré sú uvedené osobitne v tabuľke.

♣ Zahŕňa stavy, ktoré súvisia s lokalizovanou lipoatrofiou v miestach podania.

Bolo hlásených niekoľko prípadov transplantácie pečene.

V štvrtom skúšaní uvedenom vyššie, po placebom kontrolovanej fáze nasledovala otvorená (open-label) fáza liečby. Neboli pozorované žiadne zmeny v známom profile rizika Copaxonu 20 mg/ml počas sledovaného obdobia otvorenej (open-label) fázy trvajúcej 5 rokov.

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) hlásenia o anafylaktoidných reakciách boli zhromaždené od pacientov so SM liečených Copaxonom v nekontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností s Copaxonom po uvedení na trh.

Copaxone 40 mg/ml (podávaný trikrát týždenne)

Bezpečnosť Copaxonu 40 mg/ml bola hodnotená v dvojito-zaslepenom, placebom-kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s RRMS trvajúcom 12 mesiacov, s celkovo 943 pacientmi liečenými Copaxonom 40 mg/ml trikrát týždenne a 461 pacientmi liečenými placebom.

Všeobecne boli typy nežiaducich liekových reakcií pozorované u pacientov liečených Copaxonom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne už známe a zaznamenané u Copaxone 20 mg/ml podávaným denne. Obzvlášť nežiaduce reakcie v mieste podania injekcie (*injection site reactions, ISR*) a bezprostredné postinjekčné reakcie (*immediate post-injection reactions, IPIR*) boli hlásené menej často u Copaxone 40 mg/ml podávaného trikrát týždenne ako u Copaxone 20 mg/ml podávaného denne (35,5 % vs. 70 % pre ISR a 7,8 % vs. 31 % pre IPIR, v uvedenom poradí).

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené u 36 % pacientov, ktorým bol podávaný Copaxone 40 mg/ml v porovnaní s 5 % pacientov dostávajúcimi placebo. Bezprostredná postinjekčná reakcia bola hlásená u 8 % pacientov, ktorým bol podávaný Copaxone 40 mg/ml v porovnaní s 2 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Zaznamenaných je niekoľko špecifických nežiaducich reakcií:

- Anafylaktická odpoveď bola zriedkavo pozorovaná ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) u pacientov so SM liečených Copaxonom 20 mg/ml v nekontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Bola hlásená u 0,3 % pacientov, ktorým bol podávaný Copaxone 40 mg/ml (menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).
- Nekróza v mieste podania injekcie nebola hlásená.
- Erytém kože a bolesť končatín, ktoré neboli zaznamenané u Copaxone 20 mg/ml, boli obe hlásené u 2,1 % pacientov, ktorým bol podávaný Copaxone 40 mg/ml (časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$).
- Poškodenie pečene vyvolané liekom a toxická hepatitída boli obe hlásené jedným pacientom (0,1 %), ktorému bol podávaný Copaxone 40 mg/ml (menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania Copaxonom (do dávky 300 mg glatirameracetátu). Tieto prípady neboli spojené s inými nežiaducimi reakciami ako tými, ktoré sú uvedené v časti 4.8.

Liečba

V prípade predávkovania majú byť pacienti monitorovaní a má sa začať vhodná symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, iné imunostimulanciá,
ATC kód: L03AX13.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus, ktorým glatirameracetát pôsobí terapeuticky u relapsujúcich foriem SM nie je úplne objasnený, ale predpokladá sa, že zahŕňa moduláciu imunitných procesov. Štúdie na zvieratách a u pacientov so SM poukazujú na to, že glatirameracetát pôsobí na bunky vrodenej imunity, vrátane monocytov, dendritových buniek a B-buniek, ktoré následne modulujú adaptívnu funkciu B a T buniek vrátane sekrécie protizápalových a regulačných cytokínov. Či je terapeutický účinok sprostredkovaný hore uvedenými bunkovými účinkami nie je známe, pretože patofyziológia SM je len čiastočne známa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Relaps-remitujúca skleróza multiplex

Dôkazy podporujúce účinnosť injekcie Copaxone 40 mg/ml podávanej subkutánne trikrát týždenne pri znižovaní frekvencie relapsov vyplývajú z 12-mesačnej placebo kontrolovanej štúdie.

V pivotnom klinickom skúšaní bola relaps-remitujúca skleróza multiplex charakterizovaná najmenej jedným zdokumentovaným relapsom za posledných 12 mesiacov alebo najmenej dvomi zdokumentovanými relapsami za posledných 24 mesiacov alebo jedným zdokumentovaným relapsom v období posledných 12 až 24 mesiacov s najmenej jednou zdokumentovanou T1 léziou zvýraznenou pomocou gadóliňa pri magnetickej rezonancii (MRI) za posledných 12 mesiacov.

Primárnym výsledným parametrom bol celkový počet potvrdených relapsov. Sekundárne výsledné parametre MRI zahŕňali kumulatívny počet nových/zväčšených T2 lézií a kumulatívny počet zvýraznených lézií na T1-vážených zobrazeniach, oba merané v 6. a 12. mesiaci.

Celkovo bolo 1404 pacientov randomizovaných v pomere 2:1, pacienti dostávali Copaxone 40 mg/ml (n = 943) alebo placebo (n = 461). Obidve liečebné skupiny boli porovnateľné vzhľadom na základnú demografickú charakteristiku ochorenia SM a parametre zobrazenia MRI. Pacienti mali priemerne 2,0 relapsov počas 2 rokov skríningu.

V porovnaní s placebom mali pacienti liečení Copaxonom 40 mg/ml trikrát týždenne významné a štatisticky signifikantné zníženie primárnych aj sekundárnych výsledných parametrov, ktoré sú v súlade s výsledkami liečby Copaxonom 20 mg/ml podávaným denne.

Nasledujúca tabuľka uvádza hodnoty primárnych a sekundárnych výsledných parametrov u populácie všetkých randomizovaných pacientov:

Výsledný parameter	Upravené priemerné odhady		Hodnota p
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Ročná miera relapsov	0,331	0,505	p<0,0001
Absolútny rozdiel rizika* (95 % interval spoľahlivosti)	-0,174 [-0,2841 až -0,0639]		
Kumulatívny počet nových/zväčšených T2 lézií v 6. a 12. mesiaci	3,650	5,592	p<0,0001
Pomer výskytu** (95 % interval spoľahlivosti)	0,653 [0,546 až 0,780]		
Kumulatívny počet zvýraznených lézií na T1-vážených zobrazeniach v 6. a 12. mesiaci	0,905	1,639	p< 0,0001
Pomer výskytu** (95 % interval spoľahlivosti)	0,552 [0,436 až 0,699]		

*Absolútny rozdiel rizika je definovaný ako rozdiel medzi upravenou priemernou ročnou mierou relapsov u pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg trikrát týždenne a upravenou priemernou ročnou mierou relapsov u pacientov liečených placebom.

**Pomer výskytu je definovaný ako pomer medzi upraveným priemerným výskytom u pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg trikrát týždenne a pacientov liečených placebom.

Priame porovnanie účinnosti a bezpečnosti Copaxonu 20 mg/ml (podávaného jedenkrát denne) a 40 mg/ml (podávaného trikrát týždenne) v jednej štúdii nebolo vykonávané.

Copaxone 40 mg/ml: Podiel pacientov s 3-mesačnou potvrdenou progresiou postihnutia bol sledovaným koncovým ukazovateľom v 12-mesačnej placebo kontrolovanej štúdii (GALA). U 3 % pacientov liečených Copaxonom a u 3,5 % pacientov liečených placebom bola zaznamenaná potvrdená progresia ochorenia za obdobie 3 mesiacov (pomer pravdepodobnosti (odds ratio), OR [95 % IS]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). V otvorenom rozšírení štúdie (až do 7 rokov) bol sledovaným koncovým ukazovateľom potvrdená progresia ochorenia za obdobie 6 mesiacov. Pomer rizika (HR) [95 % IS]v skupine pacientov so zámerom liečby pri porovnaní skupiny, ktorá začala

skoršiu liečbu Copaxonom so skupinou, ktorá začala oneskorenú liečbu bol 0,892 [0,688; 1,157] ($p=0,3898$).

V súčasnosti neexistujú dôkazy o použití Copaxonu u pacientov s primárnou alebo sekundárne progresívnou formou ochorenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie u pacientov neboli vykonané. Údaje získané *in vitro* a obmedzené údaje od zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že pri subkutánnom podaní glatirameracetátu sa liečivo ľahko absorbuje a veľká časť dávky sa rýchlo degraduje na menšie fragmenty už v podkožnom tkanive.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem informácií uvedených v iných častiach SPC. Vzhľadom na nedostatok farmakokinetických údajov u ľudí, nemôžu byť stanovené rozdiely v expozícii medzi zvieratami a ľuďmi.

U malého počtu potkanov a opíc liečených najmenej 6 mesiacov bolo hlásené ukladanie imunokomplexu v glomeruloch obličiek. V dvojročnej štúdii na potkanoch nebolo ukladanie imunokomplexov v glomeruloch obličiek pozorované.

Po podaní senzibilizovaným zvieratám (morčatá alebo myši) bola zaznamenaná anafylaxia. Význam týchto údajov pre ľudí nie je známy.

Po opakovanom podávaní zvieratám bola často pozorovaná toxicita v mieste vpichu injekcie.

U potkanov sa pozorovalo mierne, ale štatisticky významné zníženie prírastku telesnej hmotnosti mláďat, ktorých matkám bol počas gravidity a dojčenia podávaný subkutánne glatirameracetát v dávkach $\geq 6\text{ mg/kg/deň}$ (2,83-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí pre dospelého s hmotnosťou 60 kg na základe mg/m^2) v porovnaní s kontrolou. Neboli pozorované žiadne ďalšie významné účinky na rast a vývoj správania sa potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Naplnené injekčné striekačky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Uchovávajúte v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Neuchovávajúte v mrazničke.

Pokiaľ naplnené injekčné striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť uchovávané pri teplote v rozmedzí 15 °C až 25 °C, jedenkrát po dobu 1 mesiaca.

Ak Copaxone naplnené injekčné striekačky neboli použité a sú v pôvodnom obale, musia byť po tejto lehote 1 mesiaca vrátené do chladničky (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka obsahujúca Copaxone 40 mg/ml, injekčný roztok, pozostáva z 1 ml striekačky z bezfarebného skleneného valca typu I so vsadenou ihlou, s modrým polypropylénovým (prípadne polystyrénovým) piestom, gumenou zátkou a krytom ihly.

Každá naplnená striekačka je balená samostatne v PVC blistrovom balení.

Copaxone 40 mg/ml je dostupný v baleniach obsahujúcich 3, 12 alebo 36 naplnených injekčných striekačiek s 1 ml injekčného roztoku alebo v multibalení obsahujúcom 36 (3 balenia po 12) naplnených injekčných striekačiek s 1 ml injekčného roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA GmbH
Graf-Arco Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0104/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.marca 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024