

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Copaxone 20 mg/ml
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka (1 ml) injekčného roztoku obsahuje 20 mg glatirameracetátu*, čo zodpovedá 18 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.

Číry roztok bez viditeľných častí.

Injekčný roztok má pH 5,5 – 7,0 a osmolaritu približne 265 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 alebo 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 20 mg glatirameracetátu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia raz denne.

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 dospelých nebola stanovená. Limitované publikované údaje však naznačujú, že bezpečnostný profil u dospelých od 12 do 18 rokov dostávajúcich Copaxone 20 mg subkutánne každý deň je podobný tomu, ktorý možno pozorovať u dospelých. Nie je dostatok dostupných informácií o použití Copaxone u detí mladších ako 12 rokov, aby sa vytvorili odporúčania pre jeho používanie. Copaxone 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 výrobcou 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 precitlivenosti (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.

Pozorovania z existujúcich klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh nenaznačujú žiadne významné interakcie Copaxonu s liečbou bežne používanou u pacientov so SM, vrátane súbežného použitia kortikosteroidov po dobu až 28 dní.

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 viazucich 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

Vo všetkých klinických skúšaní boli reakcie v mieste podania najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami a popisovala ich väčšina pacientov, ktorí dostávali Copaxone.

V kontrolovaných štúdiách bol počet pacientov, ktorí hlásili takéto reakcie, najmenej jedenkrát vyšší u pacientov liečených Copaxonom (70 %) oproti pacientom dostávajúcim placebo (37 %). Najčastejšie hlásené reakcie v mieste podania, v klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože, svrbenie, edém, zápal, precitlivosť a zriedkavo sa vyskytla lipoatrofia a nekróza kože.

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 v porovnaní s 13 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Údaje z klinických skúšaní pochádzajú zo štyroch pivotných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaní s celkovým počtom 512 pacientov liečených liekom Copaxone a 509 pacientov liečených placebo počas až 36 mesiacov. Do troch skúšaní u pacientov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex (RRMS) bolo zahrnutých 269 pacientov, ktorí boli liečení Copaxonom 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 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 media, 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*	neznášanlivosť 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 zadržovanie 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, horúčka	cysta, nevoľnosť ako po požití alkoholu, hypotermia, bezprostredná postinjekčná reakcia, zápal, nekróza v mieste podania, poruchy slizníc		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			postvákcinálny 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 (pozri časť 5.1). Neboli pozorované žiadne zmeny v známom profile rizika Copaxonu počas sledovaného obdobia otvorenej (open-label) fázy trvajúcej 5 rokov.

Nasledujúce hlásenia nežiaducich reakcií boli zozbierané od pacientov so SM liečených Copaxonom v nekontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku Copaxone na trh: reakcie precitlivenosti (vrátane zriedkavého výskytu anafylaxie > 1/10000, < 1/1000).

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

Celkový počet pacientov liečených Copaxonom v troch kontrolovaných skúšaníach bol 269. Prvá štúdia bola 2-ročná a zahŕňala 50 pacientov (Copaxone n=25, placebo n=25), u ktorých bola diagnostikovaná relaps-remitujúca SM podľa v tom čase platných štandardných kritérií a ktorí mali najmenej dva ataky neurologickej dysfunkcie (exacerbácií) v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov. V druhej štúdii boli použité rovnaké kritéria pre zaradenie a sledovaných bolo 251 pacientov liečených počas 35 mesiacov (Copaxone n=125, placebo n=126). Tretia štúdia s 239 pacientmi trvala 9 mesiacov (Copaxone n=119, placebo n=120), kde kritéria pre zaradenie boli podobné tým v prvej a druhej štúdii s dodatočným kritériom, a to že pacienti mali najmenej jednu gadolínium-zvýraznenú léziu na zobrazení magnetickej rezonancie (MRI).

V klinických skúšaníach u pacientov so SM, dostávajúcich Copaxone, bolo pozorované signifikantné zníženie počtu relapsov v porovnaní s placebom.

V najväčšej kontrolovanej štúdii bol počet relapsov znížený o 32 % z 1,98 v skupine užívajúcej placebo na 1,34 v skupine liečenej glatirameracetátom.

K dispozícii sú údaje o expozícii od 103 pacientov liečených Copaxonom počas 12 rokov.

Copaxone taktiež preukázal priaznivejšie účinky pri MRI parametroch relevantných pre relaps-remitujúcu SM v porovnaní s placebom.

V kontrolovanej štúdii 9001/9001E s Copaxonom 20 mg/ml, do ktorej bolo zahrnutých 251 pacientov a ktorí boli sledovaní až 35 mesiacov (vrátane zaslepených fáz štúdií 9001E a 9001) bolo kumulatívne percento pacientov, u ktorých sa rozvinula progresia ochorenia potvrdená po dobu 3 mesiacov, 29,4 % v placebo skupine a 23,2 % v skupine pacientov liečených Copaxonom (p=0,199). Nie je dokázané, že by liečba Copaxonom ovplyvňovala trvanie alebo závažnosť relapsov.

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

Jediná klinická udalosť naznačujúca SM:

Jedna placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 481 pacientov (Copaxone n=243, placebo n=238) sa vykonala u pacientov s dobre definovanou, jednou unifokálnou neurologickou manifestáciou a s MRI naznačujúcimi SM (minimálne dve mozgové lézie na T₂-vážených MRI s priemerom nad 6 mm). Muselo sa vylúčiť akékoľvek ochorenie iné ako skleróza multiplex, ktoré by mohlo lepšie vysvetliť prejavy a príznaky u pacienta. Placebom kontrolovaná fáza bola nasledovaná otvorenou (open-label) fázou liečby. Pacienti, u ktorých boli prítomné príznaky SM alebo boli bez príznakov tri roky, podľa toho čo bolo skôr, boli pridelení k aktívnej liečbe v otvorenej (open-label) fáze pre dodatočné obdobie 2 roky, neprekračujúc maximálne trvanie celej liečby 5 rokov. Z 243 pacientov pôvodne randomizovaných na Copaxone, 198 pokračovalo v liečbe Copaxonom v otvorenej (open-label) fáze. Z 238 pacientov pôvodne randomizovaných na placebo, 211 prešlo na liečbu liekom Copaxone v otvorenej (open-label) fáze štúdie.

Počas placebom kontrolovaného obdobia trvajúceho až tri roky oddialil liek Copaxone progresiu ochorenia od prvej klinickej príhody po klinicky jednoznačnú sklerózu multiplex (CDMS) podľa Poserových kritérií štatisticky signifikantným a klinicky významným spôsobom, zodpovedajúcim zníženému riziku o 45 % (pomer rizika HR = 0,55; 95 % IS [0,40; 0,77], p-hodnota=0,0005).

V skupine s placebom u 43 % pacientov a v skupine s Copaxonom u 25 % pacientov sa vyvinula klinicky jednoznačná skleróza multiplex (CDMS).

Priaznivejší účinok liečby Copaxonom ako placebom bol tiež preukázaný v dvoch sekundárnych parametroch cieľových ukazovateľov MRI, t.j. počte nových T₂ lézií a v objeme T₂ lézií.

Post-hoc podskupinové analýzy sa vykonali u pacientov s rôznymi východiskovými charakteristikami na identifikáciu populácie s vysokým rizikom vzniku druhej príhody.

U osôb s východiskovými MRI s minimálne jednou T1 léziou zvýraznenou pomocou gadolína a s 9 alebo viac T₂ léziami bola zaznamenaná zmena na CDMS z 50 % osôb liečených placebom oproti 28 % osôb liečených Copaxonom po 2,4 rokoch.

U osôb s 9 alebo viac T₂ léziami na začiatku liečby bola pozorovaná zmena na CDMS u 45 % osôb liečených placebom oproti 26 % liečených Copaxonom po 2,4 rokoch. Každopádne je dopad včasnej liečby Copaxonom na dlhodobý vývoj choroby neznámy aj u týchto vysoko rizikových podskupín, keďže štúdia bola zameraná najmä na zhodnotenie času do druhej príhody. V každom prípade by mala byť liečba zvažovaná len u pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikovní.

Účinok preukázaný v placebom kontrolovanej fáze bol zachovaný v dlhodobom následnom období po dobu až 5 rokov. Čas progresie z prvej klinickej udalosti do CDMS bol predĺžený skoršou liečbou Copaxonom v porovnaní s oneskorenou liečbou, odrážajúc 41 % zníženie rizika pri skoršej liečbe v porovnaní s neskoršou liečbou (Hazard Ratio = 0,59; 95 % SI [0,44; 0,80], p = 0,0005). Podiel osôb v skupine s oneskorenou liečbou, u ktorých nastala progresia bol vyšší (49,6 %) v porovnaní so skupinou so skorším začiatkom liečby (32,9 %).

Rovnaký účinok v prospech skoršej liečby v porovnaní s neskoršou sa v priebehu času preukázal pri ročnom sčítaní počtu lézií v priebehu celého obdobia štúdie, pre nové lézie T1 zvýraznené pomocou gadolína (znížené o 54 %; p<0,0001), nové T2 lézie (znížené o 42 % ; p<0,0001) a nové T1 hypointenzívne lézie (znížené o 52 %; p<0,0001). Účinok zníženia v prospech skorej v porovnaní s neskoršou liečbou bola pozorovaný pri celkovom počte nových T1 lézií zvýraznených pomocou gadolína (zníženie o 46 %; p=0,001), objeme T1 lézií zvýraznených pomocou gadolína (priemerný rozdiel -0,06 ml, p<0,001), ako aj celkovom počte nových T1 hypointenzívnych lézií (znížených o 46 %; p<0,001) meraných počas celého obdobia štúdie.

Nebol pozorovaný žiaden významný rozdiel medzi kohortami so skorým začiatkom a neskorším začiatkom liečby v objeme hypointenzívnych T1 lézií alebo mozgovej atrofii počas 5 rokov. Analýza mozgovej atrofie pri poslednej získanej hodnote (prispôsobená expozícii liečby) však ukázala zníženie v prospech skorej liečby glatirameracetátom (priemerný rozdiel percentuálnej zmeny v objeme mozgu bol 0,28 %; p=0,0209).

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 štúdií 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

Vzhľadom k nedostatku kompatibilných štúdií, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Naplnené striekačky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte v chladničke ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Pokiaľ naplnené 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 20 mg/ml naplnené striekačky neboli použité a sú v pôvodnom obale, musia byť po tejto lehote 1 mesiaca vrátené do chladničky ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená striekačka Copaxone 20 mg pozostáva z 1 ml striekačky z bezfarebného skleneného valca typu I so vsadenou ihlou, polypropylénovým (voliteľne polystyrénovým) piestom, gumenou zátkou a krytom ihly.

Každá naplnená striekačka je balená samostatne v PVC blistrovom balení.

Copaxone je dostupný v baleniach obsahujúcich 7, 28 a 30 naplnených striekačiek s 1 ml injekčným roztokom a multibalenie obsahujúce 90 (3 balenia po 30) naplnených striekačiek s 1 ml injekčným roztokom.

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

59/0463/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. novembra 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. januára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024