

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copaxone, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 36 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.

* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zbudowanych z czterech naturalnych aminokwasów: kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 – 9000 daltonów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Copaxone jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis [MS]) (patrz punkt 5.1 w celu uzyskania ważnych informacji na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona).

Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 40 mg produktu Copaxone (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w odstępach co najmniej 48 godzin.

Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony.

Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży dotyczących produktu Copaxone. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone podawanego trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone podawany trzy razy w tygodniu nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu Copaxone u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu Copaxone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Copaxone jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u kobiet w ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Copaxone należy podawać jedynie podskórnie. Produktu Copaxone nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Leczenie produktem Copaxone powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem Copaxone i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zadecyduje o tym lekarz.

Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Copaxone pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia.

W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i (lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Copaxone.

W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo.

Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone.

Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu Copaxone. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczególnych badań nad interakcjami pomiędzy produktem Copaxone a innymi produktami.

Brak danych na temat interakcji z interferonem-beta.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie glikokortykosteroidy stwierdzono zwiększenie częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia produktu Copaxone.

Z badań *in vitro* wynika, że octan glatirameru we krwi jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza, lecz fenytoina lub karbamazepina nie wypierają octanu glatirameru z tych połączeń a octan glatirameru nie wypiera tych substancji. Niemniej jednak, należy ściśle kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty, z uwagi na to, że teoretycznie produkt Copaxone może wpływać na dystrybucję produktów wiążących się z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Copaxone u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Copaxone nie wolno stosować w okresie ciąży.

W trakcie leczenia zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat wydzielania octanu glatirameru, jego metabolitów oraz przeciwciał przeciw octanowi glatirameru do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Copaxone kobietom karmiącym piersią. Trzeba wziąć pod uwagę względne ryzyko oraz korzyści dla matki i dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Copaxone zgromadzono w zastosowaniu produktu Copaxone 20 mg/ml podawanego we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę. Niniejszy punkt przedstawia zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, uzyskane w czterech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem produktu Copaxone 20 mg/ml podawanego raz dziennie i w jednym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem produktu Copaxone 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu.

Nie przeprowadzono w tym samym badaniu bezpośredniego porównania bezpieczeństwa stosowania między produktem Copaxone 20 mg/ml (podawanym codziennie) a 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu).

Produkt Copaxone 20 mg/ml (podawany raz na dobę)

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Copaxone 20 mg/ml, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt Copaxone. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była

większa wśród pacjentów przyjmujących produkt Copaxone 20 mg/ml (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących produkt Copaxone 20 mg/ml w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Reakcja taka może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone. Wystąpienie przynajmniej jednego składnika tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz 31% pacjentów przyjmujących produkt Copaxone 20 mg/ml w porównaniu do 13% w grupie placebo.

Wszystkie działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących produkt Copaxone 20 mg/ml *versus* placebo są opisane w poniższej tabeli. Dane uzyskano z czterech kluczowych, badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych produktem Copaxone 20 mg/dobę i 509 pacjentów przyjmujących placebo przez 36 miesięcy. Trzy badania dotyczące postaci nawracającej stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis – RRMS) obejmowały ogółem 269 pacjentów leczonych produktem Copaxone 20 mg/dobę oraz 271 pacjentów przyjmujących placebo przez 35 miesięcy. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy kliniczny epizod i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis – CDMS) i obejmowało 243 pacjentów leczonych produktem Copaxone 20 mg/dobę i 238 pacjentów przyjmujących placebo przez 36 miesięcy.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębny, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyraczność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja, zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi

Zaburzenia psychiczne	Niepokój*, depresja	Nerwowość	Dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*	Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zanik nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia ucha	
Zaburzenia serca		Kołatania serca*, Częstoskurcz*	Skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*		Żyłaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Kaszel, sezonowy nieżyt nosa	Bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Zaburzenia odbytniczo - odbytowe, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przelaniem nietrzymanie kału, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ozębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców*	Ból szyi	Zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagle parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból*	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia#, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka	Torbiel, objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Syndrom poszczenienny

* Ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych produktem Copaxone niż w grupie osób przyjmujących placebo. Działanie niepożądane bez symbolu * oznacza różnicę mniej niż lub równą 2%.

§ Określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różne rodzaje) dotyczy wszystkich działań niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione oddzielnie w tabeli.

Obejmuje określenia, które są związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu wstrzyknięcia.

W czwartym badaniu opisanym powyżej, po okresie kontrolowanego podawania placebo nastąpiła faza otwarta leczenia. Od czasu fazy otwartej do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka produktu Copaxone 20 mg/ml.

Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktoidalnych były zebrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt Copaxone w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Produkt Copaxone 40 mg/ml (podawany trzy razy w tygodniu)

Bezpieczeństwo stosowania produktu Copaxone 40 mg/ml było poddane ocenie na podstawie przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania klinicznego obejmującego pacjentów z RRMS w łącznej liczbie 943 pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu i 461 pacjentów przyjmujących placebo przez 12 miesięcy.

Na ogół, rodzaj działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z produktem Copaxone 20 mg/ml podawanym codziennie. W szczególności niekorzystne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions* – ISR) i natychmiastowe reakcje po wstrzyknięciu (ang. *immediate post-injection reactions* – IPIR) odnotowano w niższej częstotliwości dla produktu Copaxone 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu niż dla produktu Copaxone 20 mg/ml podawanego codziennie (odpowiednio 35,5% w porównaniu z 70% odnośnie ISR i 7,8% w porównaniu z 31% odnośnie IPIR).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane przez 36% pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml w porównaniu z 5% przyjmujących placebo. Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu była zgłaszana przez 8% pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml w porównaniu z 2% przyjmujących placebo.

Odnotowano kilka szczególnych działań niepożądanych:

- Występowanie reakcji anafilaktycznej odnotowano rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem Copaxone 20 mg/ml w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Reakcję tą zgłosiło 0,3% pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).
- Nie zgłoszono martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- Rumień skóry i ból kończyny, których nie udokumentowano w związku z produktem Copaxone 20 mg/ml, zgłoszono w udziałach po 2,1% pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- Polekowe uszkodzenie wątroby i toksyczne zapalenie wątroby, które były również rzadko obserwowane w obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem Copaxone 20 mg/ml, zostały zgłoszone każde przez jednego pacjenta (0,1%) leczonego produktem Copaxone 40 mg/ml (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania produktu Copaxone (do 300 mg octanu glatirameru). Nie stwierdzono w tych przypadkach innych działań niepożądanych, niż wymienione w punkcie „Działania niepożądane”.

W razie przedawkowania należy obserwować pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX13

Mechanizm(-y) działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie jest (nie są) w pełni wyjaśnione. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach, u których wywołano eksperymentalnie alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ang. Experimental Allergic Encephalomyelitis - EAE). Zaburzenie to można wywołać u zwierząt różnych gatunków poprzez immunizację przeciw materiałowi z ośrodkowego układu nerwowego, zawierającemu mielinę. Choroba ta stanowi model eksperymentalny stwardnienia rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

Rzutowo - remisyjna postać stwardnienia rozsianego

Dowody potwierdzające skuteczność produktu Copaxone 40 mg/ml podawanego we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w zmniejszeniu częstości nawrotów wywodzą się z jednego kontrolowanego placebo badania trwającego 12 miesięcy.

W kluczowym badaniu klinicznym rzutowo – remisyjna postać stwardnienia rozsianego charakteryzowała się wystąpieniem co najmniej jednego udokumentowanego rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, co najmniej dwóch udokumentowanych rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub jednego udokumentowanego rzutu w okresie pomiędzy ostatnimi 12 a 24 miesiącami z przynajmniej jedną udokumentowaną zmianą, która ulega wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego wykonanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita liczba potwierdzonych rzutów. Drugorzędowe wyniki stwierdzone metodą rezonansu magnetycznego stanowiły skumulowana liczba nowych/powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych oraz skumulowana liczba zmian ulegających wzmocnieniu w obrazach T1-zależnych, w obydwu przypadkach mierzone w miesiącach 6 i 12.

Łącznie 1 404 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących Copaxone 40 mg/ml (n=943) lub placebo (n=461). Obie leczone grupy były porównywalne pod względem wyjściowych danych demograficznych, charakterystyki stwardnienia rozsianego i parametrów badania metodą rezonansu magnetycznego. Pacjenci mieli w medianie 2,0 nawrotów w okresie 2 lat przed badaniem przesiewowym.

W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, u pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu wystąpiło znaczące i statystycznie istotne zmniejszenie w obrębie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, co odpowiada efektowi leczenia produktem Copaxone 20 mg/ml podawanym codziennie.

Poniższa tabela przedstawia wartości pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących populacji przewidzianej do leczenia (intent-to-treat):

Punkt końcowy	Skorygowana uśredniona wartość szacunkowa		Wartość p
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Częstość nawrotów w skali rocznej (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Bezwzględna różnica ryzyka* (95% przedziały ufności)	-0,174 [-0,2841 do -0,0639]		
Skumulowana liczba nowych/powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w miesiącach 6 i 12	3,650	5,592	p<0,0001
Wskaźnik częstości** (95% przedziały ufności)	0,653 [0,546 do 0,780]		
Skumulowana liczba zmian ulegających wzmocnieniu w obrazach T1-zależnych w miesiącach 6 i 12	0,905	1,639	p<0,0001
Wskaźnik częstości** (95% przedziały ufności)	0,552 [0,436 do 0,699]		

* Bezwzględna różnica ryzyka jest zdefiniowana jako różnica pomiędzy skorygowanym średnim ARR (ang. annualized relapse rate) octanu glatirameru 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu i skorygowanym średnim ARR w grupie placebo.

** Wskaźnik częstości (ang. rate ratio) jest zdefiniowany jako stosunek pomiędzy skorygowaną uśrednioną wartością dotyczącą octanu glatirameru 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu oraz placebo.

Nie przeprowadzono w tym samym badaniu bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania między produktem Copaxone 20 mg/ml (podawanym codziennie) a 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu).

Nie ma dowodów na to, że produkt Copaxone miał wpływ na progresję niepełnosprawności lub czas trwania rzutu w niniejszym badaniu trwającym 12 miesięcy.

Obecnie nie ma danych wskazujących na celowość stosowania produktu Copaxone u pacjentów z postacią pierwotnie lub wtórnie postępującą (ang. primary/secondary progressive multiple sclerosis).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi octanu glatirameru u ludzi. Dane z badań *in vitro* oraz ograniczone dane z badań z udziałem zdrowych ochotników wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru podskórnie, substancja czynna produktu jest szybko wchłaniana a duża część dawki jest szybko rozkładana do mniejszych fragmentów już w tkance podskórnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych (badania nad bezpieczeństwem stosowania dawek pojedynczych i wielokrotnych, badania nad wpływem toksycznym na rozmnażanie się i rozwój płodu, działaniem genotoksycznym i rakotwórczym) nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi, poza opisywanym w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ze względu na brak danych o właściwościach farmakokinetycznych u ludzi nie można ustalić stosunku marginesów bezpieczeństwa stosowania produktu po ekspozycji u ludzi i zwierząt.

U małej liczby szczurów i małp, którym podawano produkt przez okres co najmniej 6 miesięcy, stwierdzono występowanie złogów kompleksów odpornościowych w kłębuszkach nerkowych. W badaniu na szczurach, którym podawano octan glatirameru przez okres 2 lat, nie stwierdzono cech złogów kompleksów odpornościowych w kłębuszkach nerkowych.

Opisywano reakcje anafilaktyczne po wstrzyknięciu octanu glatirameru uczulonym zwierzętom (świnki morskie lub myszy). Nie wiadomo, czy to stwierdzenie ma znaczenie dla ludzi.

Po wielokrotnym podawaniu zwierzętom często stwierdzano działanie toksyczne w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Copaxone nie wolno mieszać z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułko-strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Jeśli ampułko-strzykawki nie mogą być przechowywane w lodówce, jednorazowo można je przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C – 25°C) do 1 miesiąca. Po tym okresie 1 miesiąca, jeśli ampułko-strzykawki Copaxone nie zostały zużyte i wciąż znajdują się w oryginalnym opakowaniu, należy je ponownie przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I z tłokiem z polipropylenu lub polistyrenu, z korkiem z gumy bromobutylovej, z zamocowaną igłą. Ampułka-strzykawka umieszczona w blistrze PVC oraz tekturowym pudełku.

Produkt Copaxone 40 mg/ml dostępny jest w opakowaniach zawierających 3 lub 12 ampułko-strzykawkę, zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 36 (3 opakowania po 12) ampułko-strzykawkę zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednokrotnego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Limited
Ridings Point
Whistler Drive
Castleford
West Yorkshire
WF10 5HX
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO