

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copaxone 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (1 ml) s injekčním roztokem obsahuje glatirameri acetat 40 mg*, odpovídající glatiramerum 36 mg.

- * Glatirameri acetat je acetát syntetických polypeptidů obsahující čtyři přirozeně se vyskytující aminokyseliny: kyselinu L-glutamovou, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin v molárním frakčním rozmezí 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 a 0,300-0,374 v uvedeném pořadí. Průměrná molekulová hmotnost glatiramer-acetátu je v rozmezí 5 000-9 000 Daltonů. Vzhledem ke komplexnímu složení není možno plně charakterizovat specifické polypeptidy, včetně hlediska sekvencí aminokyselin, i když konečné složení glatiramer-acetátu není zcela náhodné.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý roztok bez viditelných částic.

Injekční roztok má pH 5,5-7,0 a osmolaritu přibližně 300 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Copaxone je indikován k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy (RS) (viz bod 5.1 pro důležité informace o populaci, pro kterou byla stanovena účinnost).

Přípravek Copaxone není indikován u primární nebo sekundární progresivní RS.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Copaxone má být zahájena pod dohledem neurologa nebo lékaře se zkušenostmi s léčbou RS.

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých je 40 mg glatiramer-acetátu (jedna předplněná injekční stříkačka), podaného subkutánní injekcí třikrát týdně s odstupem minimálně 48 hodin.

V současné době není známo, jak dlouho má být pacient léčen.

Rozhodnutí ohledně dlouhodobé léčby musí být učiněno ošetřujícím lékařem na základě individuálního přístupu.

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Copaxone nebylo u pacientů s poruchou funkce ledvin specificky studováno (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Použití přípravku Copaxone nebylo u starších pacientů specificky studováno.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost glatiramer-acetátu nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Nejsou dostupné dostatečné informace o používání přípravku Copaxone 40 mg/ml třikrát týdně u dětí a dospívajících do 18 let věku, což nedovoluje vydat jakékoli doporučení pro jeho užití. Proto nemá být přípravek Copaxone 40 mg/ml třikrát týdně v této věkové skupině používán.

Způsob podání

Přípravek Copaxone se podává subkutánně.

Pacienti musí být vyškoleni v technikách samostatného podávání injekce a první samostatnou injekci si musí podat pod dohledem zdravotního pracovníka a setrvat pod jeho dohledem 30 minut po aplikaci.

Pro každou injekci je nutné měnit místo vpichu, aby se omezila pravděpodobnost podráždění či bolesti v místě vpichu injekce. Místa, kam si pacient sám může injekci aplikovat, jsou břicho, paže, hýždě a stehna.

Jestliže chce pacient pro aplikaci injekce použít autoinjektor, je k dispozici zařízení CSYNC. CSYNC zařízení je autoinjektor, který je schválen pouze pro použití s přípravkem Copaxone a nebyl testován s jinými předplněnými injekcemi. CSYNC zařízení musí být používáno tak, jak je doporučeno v informacích dodávaných výrobcem zařízení.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Copaxone je kontraindikován v následujících případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku (glatiramer-acetát) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Copaxone má být podáván pouze subkutánně. Přípravek Copaxone nesmí být podáván intravenózně nebo intramuskulárně.

Ošetřující lékař musí pacientovi vysvětlit, že během několika minut po podání injekce přípravku Copaxone se může objevit reakce související s minimálně jedním z následujících symptomů: vazodilatace (zrudnutí), bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie (viz bod 4.8). Většina z těchto příznaků je krátkodobá a spontánně vymizí bez následků. Pokud se objeví závažný nežádoucí účinek, pacient musí ihned přerušit léčbu přípravkem Copaxone a vyhledat lékaře nebo lékařskou pohotovost. Podle uvážení lékaře může být zahájena symptomatická léčba.

Není známo, že by některá skupina pacientů byla více ohrožena výskytem těchto nežádoucích účinků. Přesto je třeba zvýšené opatrnosti při podávání přípravku Copaxone pacientům s preexistujícími srdečními poruchami. Tito pacienti musí být během léčby pravidelně sledováni.

Křeče a/nebo anafylaktoidní nebo alergické reakce byly hlášeny vzácně.

Vzácně se mohou objevit těžké hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus, anafylaxe nebo kopřivka). Pokud jsou reakce závažné, musí být zahájena odpovídající léčba a podávání přípravku Copaxone musí být přerušeno.

Reaktivní protilátky proti glatiramer-acetátu byly detekovány v séru pacientů během denní opakované léčby přípravkem Copaxone. Maximální hladiny byly dosaženy po průměrném trvání léčby 3-4 měsíce, potom poklesly a ustálily se na hladině mírně zvýšené oproti původním hodnotám.

Nejsou důkazy o tom, že by reaktivní protilátky proti glatiramer-acetátu byly neutralizující nebo že by jejich tvorba ovlivňovala klinickou účinnost přípravku Copaxone.

U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být během léčby přípravkem Copaxone sledovány renální funkce. Přestože u pacientů nebyla prokázána glomerulární depozice imunokomplexů, nelze tuto možnost vyloučit.

Byly pozorovány vzácné případy těžkého poškození jater (včetně hepatitidy se žloutenkou, selhání jater a v ojedinělých případech transplantace jater). K poškození jater došlo několik dní až let po zahájení léčby přípravkem Copaxone. Většina případů závažného poškození jater odezněla po přerušení léčby. V některých případech se tyto reakce vyskytly za přítomnosti nadměrné konzumace alkoholu, existujícího nebo dříve se vyskytujícího poškození jater a s použitím dalších potenciálně hepatotoxických léků. Pacienti mají být pravidelně sledováni z hlediska známek poškození jater a mají být poučeni, aby v případě příznaků poškození jater okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. V případě klinicky těžkého poškození jater je potřeba zvážit ukončení používání přípravku Copaxone.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce přípravku Copaxone s jinými léčivými přípravky nebyly hodnoceny. Údaje o interakcích s interferonem-beta nejsou k dispozici.

Zvýšený výskyt reakcí v místě vpichu byl pozorován u pacientů léčených přípravkem Copaxone, kteří byli souběžně léčeni kortikosteroidy.

Studie *in vitro* naznačují, že glatiramer-acetát je v krvi vysoce vázán na plazmatické proteiny, není však vytěšňován, ani nevytěšňuje z vazby, fenytoin nebo karbamazepin. Protože však existuje teoretická možnost, že přípravek Copaxone může ovlivňovat distribuci látek, které se vážou na plazmatické bílkoviny, musí být souběžné použití těchto léčivých přípravků pečlivě monitorováno.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Střední množství údajů o těhotných ženách (mezi 300 - 1000 ukončenými těhotenstvími) nenaznačuje žádnou malformační ani fetononální toxicitu.

Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

V případě potřeby může být zváženo použití přípravku Copaxone během těhotenství.

Kojení

Fyzikálně-chemické vlastnosti a nízká perorální absorpce naznačují, že expozice novorozenců/kojenců glatiramer-acetátu prostřednictvím lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neintervenní retrospektivní studie u 60 kojených dětí matek vystavených glatiramer-acetátu ve srovnání s 60 kojenými dětmi matek, které nebyly vystaveny žádné léčbě onemocnění modifikujícími léčivy a omezená postmarketingová data u lidí neprokázaly žádné negativní účinky glatiramer-acetátu.

Copaxone může být užíván během kojení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Většina bezpečnostních údajů pro přípravek Copaxone byla získána pro přípravek Copaxone 20 mg/ml podávaný subkutánní injekcí jednou denně. V tomto bodě jsou uvedeny bezpečnostní údaje získané ze čtyř placebem kontrolovaných klinických studií s přípravkem Copaxone 20 mg/ml podávaným jednou denně a z jedné placebem kontrolované klinické studie s přípravkem Copaxone 40 mg/ml podávaným třikrát týdně.

Přímé srovnání bezpečnosti přípravku Copaxone 20 mg/ml (podávaným denně) a 40 mg/ml (podávaným třikrát týdně) ve stejné studii nebylo provedeno.

Přípravek Copaxone 20 mg/ml (podávaný jednou denně)

Ve všech klinických studiích s přípravkem Copaxone 20 mg/ml byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu injekce a byly hlášeny u většiny pacientů používajících přípravek Copaxone. V kontrolovaných studiích byl podíl pacientů, kteří hlásili tyto reakce nejméně jednou, vyšší u pacientů léčených přípravkem Copaxone 20 mg/ml (70 %) oproti pacientům používajícím placebo (37 %). Nejčastěji hlášenými reakcemi v místě vpichu, které byly hlášeny častěji u pacientů léčených přípravkem Copaxone 20 mg/ml v porovnání s pacienty používajícími placebo, byly erytém, bolest, rezistence, pruritus, otok, zánět a hypersenzitivita.

Reakce spojená alespoň s jedním nebo s více následujícími příznaky byla popsána jako bezprostřední postinjekční reakce: vazodilatace (zrudnutí), bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie (viz bod 4.4). Tato reakce se může objevit během několika minut po podání injekce přípravku Copaxone. Alespoň jedna složka bezprostřední postinjekční reakce byla hlášena nejméně jednou u 31 % pacientů používajících přípravek Copaxone 20 mg/ml oproti 13 % pacientů používajících placebo.

Nežádoucí účinky zjištěné na základě klinických studií a zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Data z klinických studií byla odvozena ze čtyř pivotních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií s celkem 512 pacienty léčenými glatiramer-acetátem v dávce 20 mg/den a 509 pacienty užívajícími placebo po dobu až 36 měsíců. Tři studie týkající se relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS) zahrnovaly celkem 269 pacientů léčených glatiramer-acetátem v dávce 20 mg/den a 271 pacientů užívajících placebo po dobu až 35 měsíců. Čtvrtá studie u pacientů, u nichž se objevila první klinická epizoda a u nichž bylo zjištěno vysoké riziko rozvoje klinicky potvrzené RS, zahrnovala 243 pacientů léčených glatiramer-acetátem v dávce 20 mg/den a 238 pacientů užívajících placebo po dobu až 36 měsíců.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce, chřipka	Bronchitida, gastroenteritida, herpes simplex, otitis media, rinitida, zubní absces, vaginální kandidóza*	Absces, celulitida, furunkl, herpes zoster, pyelonefritida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Benigní novotvar kůže, novotvar	Rakovina kůže		
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfadenopatie*	Leukocytóza, leukopenie, splenomegalie, trombocytopenie, abnormální morfologie lymfocytů		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			

Endokrinní poruchy			Struma, hypertyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, zvýšení tělesné hmotnosti*	Intolerance alkoholu, dna, hyperlipidemie, zvýšená hladina sodíku v krvi, snížená hladina sérového feritinu		
Psychiatrické poruchy	Úzkost*, deprese	Nervozita	Abnormální sny, stav zmatenosti, euforická nálada, halucinace, hostilita, mánie, poruchy osobnosti, sebevražedné pokusy		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Dysgeuzie, hypertonus, migréna, poruchy řeči, synkopa, tremor*	Syndrom karpálního tunelu, kognitivní poruchy, konvulze, dysgrafie, dyslexie, dystonie, motorická dysfunkce, myoklonus, neuritida, nervosvalová blokáda nystagmus, paralýza, obrna lýtkového nervu, stupor, porucha zorného pole		
Poruchy oka		Diplopie, poruchy oka*	Katarakta, korneální léze, suché oko, krvácení do oka, ptóza očního víčka, mydriáza, atrofie optického nervu		
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy ucha			
Srdeční		Palpitace*,	Extrasystoly,		

poruchy		tachykardie*	sinusová bradykardie, paroxysmální tachykardie		
Cévní poruchy	Vazodilatace *		Varixy		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost*	Kašel, senná rýma	Apnoe, epistaxe, hyperventilace , laryngospazm us, plicní poruchy, pocit dušení		
Gastrointestin ální poruchy	Nauzea*	Anorektální porucha, zácpa, zubní kazy, dyspepsie, dysfagie, inkontinence stolice, zvracení*	Zánět střeva, střevní polypy, enterokolitida, eruktace, jícnový vřed, periodontitida, rektální krvácení, zvětšení slinné žlázy		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní funkční testy	Cholelitiáza, hepatomegalie, poškození jater, toxická hepatitida	Toxická hepatitida, poškození jater	Selhání jater [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka*	Ekchymóza, nadměrné pocení, svědění, poruchy kůže*, kopřivka	Angioedém, kontaktní dermatitida, erythema nodosum, kožní uzlíky		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest zad*	Bolest šíje	Artritida, burzitida, bolest v boku, svalová atrofie, osteoartritida		
Poruchy ledvin a močových cest		Nucení na močení, polakisurie, retence moči	Hematurie, nefrolitiáza, poruchy močových cest, abnormality moči		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Zduření prsu, erektilní dysfunkce, výhřez pánevních orgánů, priapismus, prostatické		

			obtíže, abnormální stěr z děložního čípku, poruchy varlat, vaginální krvácení, vulvovaginální poruchy		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, bolest na hrudi*, reakce v místě injekce*§, bolest*	Zimnice*, otok obličeje*, atrofie v místě injekce♣, lokální reakce*, periferní edém, edém, horečka	Cysta, příznaky kocoviny, hypotermie, bezprostřední postinjekční reakce, zánět, nekróza v místě injekce, poruchy sliznic		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Postvaccinační syndrom		

* Více než o 2 % (> 2/100) vyšší incidence ve skupině léčené přípravkem Copaxone oproti skupině používající placebo. Nežádoucí účinky bez symbolu * reprezentují rozdíl menší nebo rovný 2 %.

§ Pojem „reakce v místě injekce“ (různého druhu) zahrnuje všechny nežádoucí účinky v místě injekce s výjimkou atrofie místa injekce a nekrózy místa injekce, které jsou v tabulce uvedeny zvlášť.

♣ Zahrnuje pojmy, které se vztahují k lokalizované lipoatrofii v místech injekce.

Bylo hlášeno několik případů transplantace jater.

Ve čtvrté studii zmíněné výše následovala po placebem kontrolovaném období otevřená fáze léčby. Nebyly pozorovány žádné změny ve známém profilu rizika přípravku Copaxone 20 mg/ml během sledovaného období otevřené fáze až po dobu 5 let.

Vzácná ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) hlášení anafylaktoidních reakcí byla shromážděna od pacientů s RS léčených přípravkem Copaxone v nekontrolovaných klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku Copaxone na trh.

Přípravek Copaxone 40 mg/ml (podávaný třikrát týdně)

Bezpečnost přípravku Copaxone 40 mg/ml byla hodnocena na základě dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie u pacientů s RRRS u celkem 943 pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml třikrát týdně a 461 pacientů používajících placebo po dobu 12 měsíců.

Obecně patřily mezi nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml podávaným třikrát týdně účinky, které již byly známy a uváděny v údajích o přípravku Copaxone 20 mg/ml podávaném denně. Zvláště nežádoucí účinky zahrnující reakce v místě injekce a bezprostřední postinjekční reakce byly hlášeny s nižší četností u přípravku Copaxone 40 mg/ml podávaného třikrát týdně než u přípravku Copaxone 20 mg/ml podávaného denně (35,5 % vs. 70 % pro reakce v místě injekce a 7,8 % vs. 31 % pro bezprostřední postinjekční reakce, v uvedeném pořadí).

Reakce v místě injekce byly hlášeny u 36 % pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml v porovnání s 5 % pacientů s placebem. Bezprostřední postinjekční reakce byla hlášena u 8 % pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml v porovnání s 2 % s placebem.

Dále je uvedeno několik specifických nežádoucích účinků:

- Anafylaktická reakce byla pozorována vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) u pacientů s RS léčených přípravkem Copaxone 20 mg/ml v nekontrolovaných klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Byla hlášena u 0,3 % pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml (Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).
- Nebyla hlášena žádná nekróza v místě injekce.
- Kožní erytém a bolest v končetině, které nejsou uváděny v údajích o přípravku Copaxone 20 mg/ml, byly hlášeny u 2,1 % pacientů léčených přípravkem Copaxone 40 mg/ml (Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$).
- Lékem indukované poškození jater a toxická hepatitida byly hlášeny u jednoho pacienta (0,1 %) léčeného přípravkem Copaxone 40 mg/ml (Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky

Bylo hlášeno několik případů předávkování přípravkem Copaxone (až do dávky 300 mg glatiramer-acetátu). Tyto případy nebyly spojeny s jinými nežádoucími účinky než s účinky uvedenými v bodě 4.8.

Léčba

V případě předávkování musí být pacient monitorován a musí být zahájena odpovídající symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná imunostimulancia

ATC kód: L03AX13

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku, kterým glatiramer-acetát působí u pacientů s relabující formou RS, není zcela objasněn, ale předpokládá se, že zahrnuje modulaci imunitních procesů. Studie na zvířatech a pacientech s RS naznačují, že glatiramer-acetát působí na vlastní imunitní buňky, včetně monocytů, dendritických buněk, a B-buněk, které následně modulují adaptivní funkce B- a T-buněk indukujících sekreci protizánětlivých a regulačních cytokinů. Zda je terapeutický účinek zprostředkován buněčnou cestou, jak je popsáno výše, není známo, protože patofyziologie RS je známa jenom částečně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relaps-remitentní roztroušená skleróza

Důkazy podporující účinnost přípravku Copaxone 40 mg/ml v podkožně podávané injekci třikrát týdně ve snížení frekvence relapsů jsou odvozené z jedné 12měsíční placebem kontrolované studie.

V klíčové klinické studii byla relaps-remitentní roztroušená skleróza charakterizována buď minimálně jedním zdokumentovaným relapsem během posledních 12 měsíců, nebo minimálně dvěma

zdokumentovanými relapsy za posledních 24 měsíců nebo jedním zdokumentovaným relapsem mezi posledními 12 a 24 měsíci s minimálně jednou zdokumentovanou T1 gadoliniem zesílenou lézí na magnetické rezonanci provedené během posledních 12 měsíců.

Primární výsledný parametr byl celkový počet potvrzených relapsů. Sekundární MR parametry zahrnovaly kumulativní počet nových/zvětšujících se T2 lézí a kumulativní počet zvětšujících se lézí na T1 vážených snímcích hodnocených v měsíci 6 a 12.

Celkem 1 404 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 do léčby buď přípravkem Copaxone 40 mg/ml (n = 943), nebo placebem (n = 461). Obě léčebné skupiny byly srovnatelné s ohledem na demografické údaje, charakteristiky RS a MR parametry. Pacienti měli v průměru 2,0 relapsů za 2 roky před screeningem.

V porovnání s placebem měli pacienti léčení přípravkem Copaxone 40 mg/ml třikrát týdně významná a statisticky významná snížení primárních a sekundárních výsledných parametrů, která odpovídala léčebnému účinku přípravku Copaxone 20 mg/ml podávanému denně.

Následující tabulka uvádí hodnoty primárních a sekundárních výsledných parametrů u intent-to-treat populace:

Výsledný parametr	Upravené průměrné odhady		P-hodnota
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Anualizovaná četnost relapsů (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absolutní rozdíl rizika* (95% intervaly spolehlivosti)	-0,174 [-0,2841 až -0,0639]		
Kumulativní počet nových/zvětšujících se T2 lézí v měsíci 6 a 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Poměr četnosti** (95% intervaly spolehlivosti)	0,653 [0,546 až 0,780]		
Kumulativní počet zvětšujících se lézí na T1 vážených snímcích v měsíci 6 a 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Poměr četnosti** (95% intervaly spolehlivosti)	0,552 [0,436 až 0,699]		

*Absolutní rozdíl rizika je definovaný jako rozdíl mezi upravenou průměrnou ARR pro GA 40 mg třikrát týdně a upravenou průměrnou ARR pro placebo.

**Poměr četnosti je definovaný jako poměr mezi GA 40 mg třikrát týdně a upravenými průměrnými četnostmi pro placebo.

Přímé srovnání účinnosti a bezpečnosti mezi přípravkem Copaxone 20 mg/ml (podávaným denně) a 40 mg/ml (podávaným třikrát týdně) ve stejné studii nebylo provedeno.

Copaxone 40 mg/ml: Ve 12měsíční placebem kontrolované studii (GALA) byl cílovým parametrem podíl pacientů s 3měsíční potvrzenou progresí invalidity (CDP). Tříměsíční CDP byla zaznamenána u 3 % a 3,5 % pacientů léčených placebem a přípravkem Copaxone (poměr pravděpodobnosti, OR [95% CI]: 1,182 [0,661; 2,117] (p=0,5726)). V otevřeném rozšíření studie (až 7 let) byla cílovým parametrem 6měsíční CDP. Poměr rizika (HR) [95% CI] pro kohortu intent-to-treat porovnávající skupinu léčenou Copaxonem v časném začátku se skupinou s opožděným počátkem byl 0,892 [0,688; 1,157] (p=0,3898).

V současnosti nejsou k dispozici žádné důkazy pro používání přípravku Copaxone u pacientů s primárně nebo sekundárně progresivní formou onemocnění.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie u pacientů nebyly provedeny. Údaje získané *in vitro* a omezené údaje získané od zdravých dobrovolníků ukazují, že při subkutánním podání glatiramer-acetátu je léčivá látka snadno absorbována a že velká část dávky je rychle degradována na menší fragmenty již v podkožní tkáni.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v ostatních bodech SPC. Vzhledem k nedostatku farmakokinetických údajů u lidí nelze hranici expozice mezi humánní a animální populací stanovit.

Ukládání imunokomplexů v ledvinných glomerulech bylo hlášeno u malého počtu potkanů a opic léčených po dobu alespoň 6 měsíců. Ve dvouleté studii u potkanů nebylo ukládání imunokomplexů do ledvinných glomerulů pozorováno.

Po aplikaci senzibilizovaným zvířatům (morčatům nebo myším) byla hlášena anafylaxe. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Toxicita v místě vpichu injekce byla často zaznamenána po opakované aplikaci u zvířat.

U potkanů byla pozorována mírná ale statisticky významná redukce přírůstku tělesné hmotnosti u potomků, kteří se narodili matkám léčeným během březosti a laktace subkutánními dávkami ≥ 6 mg/kg/den (2,83násobek maximální doporučené denní dávky pro dospělého člověka o tělesné hmotnosti 60 kg na základě mg/m²) v porovnání s kontrolou. Žádný další významný vliv na růst a chování potomků nebyl pozorován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol
Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Jestliže předplněné injekční stříkačky nemohou být uchovávány v chladničce, mohou být jednorázově uchovány při teplotě 15 °C - 25 °C maximálně jeden měsíc.

Jestliže nebyly předplněné injekční stříkačky s přípravkem Copaxone použity a jsou stále v původním obalu, musí být po této jednoměsíční lhůtě vráceny k uchovávání do chladničky (2 °C - 8 °C).

6.5. Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka obsahující injekční roztok přípravku Copaxone 40 mg/ml se skládá z 1ml válce z bezbarvého skla třídy I se vsazenou jehlou, modrým polypropylenovým (nebo polystyrenovým) pístem, pryžovou zátkou a krytem jehly.

Každá předplněná injekční stříkačka je zabalena zvlášť v PVC blistru.

Přípravek Copaxone 40 mg/ml je dostupný v baleních obsahujících 3, 12 nebo 36 předplněných injekčních stříkaček obsahujících 1 ml injekčního roztoku nebo v multipacku obsahujícím 36 (3 balení po 12) předplněných injekčních stříkaček obsahujících 1 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o, Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/043/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 1. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 2. 2024