

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copaxone 20 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 20 mg*, odpovídající glatiramerum 18 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. Průměrná molekulová hmotnost glatirameri acetat je v rozmezí 5 000 - 9 000 daltonů. Vzhledem ke komplexnímu složení nelze plně charakterizovat specifické polypeptidy, včetně hlediska sekvencí aminokyselin, i když konečné složení glatirameri acetat není zcela náhodné.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý roztok bez viditelných částic.

Injekční roztok má pH 5,5-7,0 a osmolaritu přibližně 265 mOsmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

Copaxone není indikován pro 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 20 mg glatiramer-acetátu (jedna předplněná injekční stříkačka), podaného subkutánní injekcí jedenkrát denně.

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

Podávání přípravku Copaxone nebylo u starších osob specificky studováno.

Pediatrická populace

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

Nicméně omezené literární údaje naznačují, že bezpečnostní profil u dospívajících od 12 do 18 let léčených přípravkem Copaxone 20 mg podkožně každý den je obdobný tomuto profilu u dospělých. Nejsou dostupné dostatečné informace o užití přípravku Copaxone u dětí do 12 let věku, což nedovoluje vydat jakékoli doporučení pro jeho užití. Proto by přípravek Copaxone neměl být v této věkové skupině použit.

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 zdravotníka a setrvat pod jeho dohledem 30 minut po aplikaci.

Pro každou injekci je nutné měnit místo vpichu, aby se omezila pravděpodobnost místního podráždění či bolesti po injekci. Místem, kam si pacient sám může injekci aplikovat, může být 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 injektory. 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 musí 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 některá z následujících reakcí: vazodilatace (zarudnutí), tlak 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 první pomoc. 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 kardiologickými problémy v anamnéze. 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 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.

Pozorování z existujících klinických studií a zkušenosti po uvedení přípravku na trh nenaznačují žádné významné interakce přípravku Copaxone s terapiemi běžně užívanými pacienty s RS, včetně současného užívání kortikosteroidů po dobu až 28 dnů.

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 fetoneonatalní 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 léčivými 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

Ve všech klinických studiích s přípravkem Copaxone byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu injekce a byly hlášeny u většiny pacientů užívajících Copaxone.

V kontrolovaných studiích byl podíl pacientů, kteří zaznamenali tyto reakce nejméně jednou, vyšší u pacientů léčených přípravkem Copaxone (70 %) oproti pacientům užívajícím placebo (37 %). Nejčastěji hlášenými reakcemi v místě vpichu byly v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh erytém, bolest, zatvrdnutí, pruritus, otok, zánět, hypersenzitivita a vzácné výskyty lipoatrofie a kožní nekrózy.

Reakce spojená alespoň s jedním nebo s více následujícími příznaky byla popsána jako bezprostřední postinjekční reakce: vazodilatace (návaly horka), 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 užívajících Copaxone oproti 13 % pacientů užívajících 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.

Třída orgánového systému	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, rhinitida, 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	Neobvyklé sny, stav zmatenosti, euforická nálada, halucinace, hostilita, mánie, poruchy osobnosti, sebevražedné pokusy		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy,	Dysgeusie, 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 poruchy		Palpitace*, tachykardie*	Extrasystoly, sinusová bradykardie, paroxysmální tachykardie		
Cévní poruchy	Vazodilatace*		Varixy		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost*	Kašel, senná rýma	Apnoe, epistaxe, hyperventilace, laryngospasmus, plicní poruchy, pocit dušení		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*	Anorektální porucha, zácpa, zubní kazy, dyspepsie, dysfagie, inkontinence	Zánět střeva, střevní polypy, enterokolitida, eruktace, jícnový vřed, periodontitida,		

		stolice, zvracení*	rektální krvácení, zvětšení slinné žlázy		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní funkční testy	Cholelitiáza, hepatomegalie	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	Arthritida, 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			Postvakcinační syndrom		

*Více než o 2 % (> 2/100) vyšší incidence ve skupině léčené přípravkem Copaxone oproti skupině užívající 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 injekcí.

#Bylo hlášeno několik případů transplantace jater.

Ve čtvrté studii zmíněné výše následovala po placebem kontrolovaném období otevřená fáze léčby (viz bod 5.1). Nebyly zaznamenány žádné změny ve známém profilu rizika přípravku Copaxone během sledovaného období otevřené fáze až po dobu 5 let.

Následující hlášení nežádoucích účinků byla shromážděna od pacientů s RS léčených přípravkem Copaxone v nekontrolovaných klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh: hypersenzitivní reakce (včetně vzácného výskytu anafylaxe, $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

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 zaznamenáno několik případů předávkování přípravkem Copaxone (do dávky 300 mg glatiramer-acetátu). Tyto případy nebyly spojeny s jinými nežádoucími účinky než těmi, které jsou uvedeny 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, ostatní imunostimulancia
ATC kód: L03AX13

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku, kterým glatiramer-acetát působí u pacientů s RS, není zcela objasněn, ale může zahrnovat modulaci imunitních procesů. Studie na zvířatech a pacientech s RS naznačují, že glatiramer-acetát působí na 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

RRRS:

Celkově bylo léčeno přípravkem Copaxone 269 pacientů ve třech kontrolovaných studiích. První z nich byla dvouletá studie zahrnující 50 pacientů (Copaxone n = 25, placebo n = 25), u nichž byla diagnostikována relapsující, remitentní RS podle tehdy akceptovaných standardních kritérií, a u nichž se objevily alespoň 2 ataky neurologické dysfunkce (exacerbace) v průběhu předchozího dvouletého období. Druhá studie měla stejná vstupní kritéria a zahrnovala 251 pacientů léčených po dobu až

35 měsíců (Copaxone n = 125, placebo n = 126). Třetí, devítiměsíční studie zahrnovala 239 pacientů (Copaxone n = 119, placebo n = 120), vstupní kritéria byla podobná těm v první a druhé studii s doplňujícím požadavkem, aby pacienti vykazovali při MRI screeningu nejméně jednu gadoliniem zvýrazněnou lézi.

V klinických studiích u RS pacientů, léčených přípravkem Copaxone, bylo pozorováno signifikantní snížení počtu relapsů ve srovnání s placebem.

V nejrozsáhlejší kontrolované studii byla četnost relapsů snížena o 32 % z 1,98 ve skupině dostávající placebo na 1,34 ve skupině léčené přípravkem Copaxone.

Dostupná jsou expoziční data z až 12letého sledování 103 pacientů léčených přípravkem Copaxone.

Přípravek Copaxone také prokázal příznivé účinky u MRI parametrů relevantních pro relapsující-remitentní RS ve srovnání s placebem.

Copaxone 20 mg/ml: V kontrolované studii 9001/9001E, v níž bylo zařazeno 251 pacientů, kteří byli sledováni až 35 měsíců (včetně zaslepené fáze rozšíření 9001E studie 9001), bylo kumulativní procento pacientů, u kterých došlo k 3měsíční potvrzené progresi invalidity, 29,4 % pro placebo a 23,2 % pro pacienty léčené přípravkem Copaxone ($p=0,199$).

Není prokázáno, že by léčba přípravkem Copaxone ovlivňovala trvání nebo závažnost relapsů.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o používání přípravku Copaxone u pacientů s primárně nebo sekundárně progresivní formou onemocnění.

Ojedinělá klinická epizoda naznačující RS:

U pacientů s dobře definovanou, ojedinělou, unifokální neurologickou manifestací a MRI nálezem silně naznačujícím RS (nejméně dvě cerebrální léze o průměru nad 6 mm na T₂-váženém MRI) byla provedena placebem kontrolovaná studie zahrnující 481 pacientů (Copaxone n = 243, placebo n = 238). Bylo nutné vyloučit jakoukoli jinou chorobu, která by mohla lépe vysvětlit známky a příznaky pacienta než RS. Po placebem kontrolovaném období následovala otevřená fáze léčby. Pacienti, u kterých se buď projevily symptomy RS, nebo se neprojevily po dobu 3 let, podle toho, co nastalo dřív, byli přiřazeni k léčbě účinnou látkou v otevřené fázi po dodatečné období 2 let a nepřekračující maximální celkové trvání léčby 5 let. Z 243 náhodně vybraných pacientů, kterým byl na počátku přidělen Copaxone, 198 pacientů pokračovalo v otevřené fázi léčby přípravkem Copaxone. Z 238 náhodně vybraných pacientů, kterým bylo na počátku přiděleno placebo, přešlo 211 pacientů na otevřenou fázi léčby přípravkem Copaxone.

Během placebem kontrolovaného období až tří let zpomaloval přípravek Copaxone progresi od první klinické příhody po klinicky prokázanou RS (CDMS) podle Poserových kritérií statisticky a klinicky významným způsobem, odpovídajícím snížení rizika o 45 % (Hazard ratio = 0,55; 95% interval spolehlivosti [0,40; 0,77], $p = 0,0005$). Podíl pacientů, kteří konvertovali na CDMS byl 43 % u placebové skupiny a 25 % u skupiny s přípravkem Copaxone.

Příznivý účinek léčby přípravkem Copaxone oproti placebo byl též demonstrován na dvou sekundárních MRI cílech, tj. počtu nových T₂ lézí a objemu T₂ lézí.

Post-hoc analýzy podskupin byly provedeny u pacientů s rozličnými charakteristikami stavu před léčbou, aby byla identifikována populace s vysokým rizikem vzniku druhé ataky. U subjektů s nejméně jednou T₁ gadoliniem zvýrazněnou lézí před zahájením léčby a 9 a více T₂ lézemi, byla konverze na CDMS evidentní u 50 % subjektů na placebo v porovnání s 28 % subjektů léčených přípravkem Copaxone po dobu 2,4 roku. U subjektů s 9 a více T₂ lézemi před zahájením léčby byla konverze na CDMS evidentní u 45 % subjektů na placebo v porovnání s 26 % subjektů léčených přípravkem Copaxone po dobu 2,4 roku. Nicméně dopad časné léčby přípravkem Copaxone na dlouhodobý vývoj choroby není znám ani u těchto vysoce rizikových podskupin, protože studie byla hlavně zaměřena na zhodnocení doby do druhé příhody. V každém případě lze o léčbě uvažovat pouze u pacientů s vysokým rizikem.

Účinek prokázaný v placebem kontrolované fázi byl podpořen dlouhodobě sledovaným obdobím až po dobu 5 let. Období progresu od první klinické příhody do CDMS bylo prodlouženo u časně léčby přípravkem Copaxone ve srovnání s opožděnou léčbou, což se odrazilo v 41% snížení rizika u časně vs. opožděné léčby (Hazard ratio = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], $p = 0,0005$). Podíl progredujících případů ve skupině s později započatou léčbou byl vyšší (49,6 %) ve srovnání s těmi ze skupiny s časně započatou léčbou (32,9 %).

Shodný účinek v prospěch časně léčby oproti opožděné léčbě se časem ukázal u ročního počtu lézí po celou dobu studie u nových T₁ gadoliniem zvýrazněných lézí (sníženo o 54 %; $p < 0,0001$), nových T₂ lézí (sníženo o 42 %; $p < 0,0001$) a nových T₁ hypointenzivních lézí (sníženo o 52 %; $p < 0,0001$). V prospěch časně léčby oproti opožděné léčbě byl pozorován také vliv jak na snížení celkového počtu nových T₁ gadoliniem zvýrazněných lézí (sníženo o 46 %; $p < 0,001$), objemu T₁ gadoliniem zvýrazněných lézí (průměrný rozdíl -0,06 ml; $p < 0,001$), tak i celkového počtu nových T₁ hypointenzivních lézí (sníženo o 46 %; $p < 0,001$), měřeno po celé období studie.

Po dobu 5 let nebyly v objemu T₁ hypointenzivních lézí ani v mozkové atrofii pozorovány značné rozdíly mezi kohortami skupin s časně započatou léčbou a později započatou léčbou. Nicméně analýza mozkové atrofie při poslední pozorované hodnotě (při upravené expozici léčbě) ukázala snížení ve prospěch časně léčby glatirameri acetatem (průměrný rozdíl procentní změny v objemu mozku byl 0,28 %, $p = 0,0209$).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie u pacientů nebyly provedeny. Údaje získané *in vitro* a omezená data získaná u 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 studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací uvedených v ostatních částech SPC. Vzhledem k nedostatku farmakokinetických dat 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 zaznamenána 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 lehká ale statisticky významná redukce přírůstku tělesné hmotnosti u potomků, kteří se narodili matkám léčeným během těhotenství a laktace subkutánními dávkami ≥ 6 mg/kg/den (2,83-násobek maximální doporučené denní dávky pro dospělého člověka o 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. Inkompatibilitý

Z důvodu absence studií kompatibility 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 krabičce, 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 jedenkrát uchovány při teplotě 15 °C – 25 °C, po dobu až jednoho měsíce.

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 přípravek Copaxone 20 mg/ml, injekční roztok, se skládá z 1ml válce z bezbarvého skla třídy I se vsazenou jehlou, polypropylenovým (případně polystyrenovým) pístem, pryžovou zátkou a krytem jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka je zabalena zvlášť v PVC blistru.

Přípravek Copaxone 20 mg/ml je dostupný v baleních obsahujících 7, 28 nebo 30 předplněných injekčních stříkaček obsahujících 1 ml injekčního roztoku nebo v multipacku obsahujícím 90 (3 balení po 30) předplněných injekčních stříkaček obsahujících 1 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci

Pouze pro jednorázové 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, Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/481/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 11. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 2. 2024