CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copaxone, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.

* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę 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. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń.
Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie
Zalecane dawkowanie u osób dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.
Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony.
Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek
Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Copaxone

u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Copaxone u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat przyjmującej codziennie produkt leczniczy Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Copaxone u dzieci w wieku poniżej 12 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt leczniczy Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania
Copaxone jest podawany podskórnie.
Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu leczniczego. Fachowy personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu leczniczego oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu.
W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.

Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Copaxone i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Copaxone jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Octan glatirameru może powodować reakcje po wstrzyknięciu oraz reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8):

Reakcje po wstrzyknięciu

Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego Copaxone u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.8). Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym 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 powyżej reakcji. Niemniej jednak, należy zachować ostrożność podczas podawania

produktu leczniczego Copaxone pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia.

Reakcje anafilaktyczne
Krótko po podaniu octanu glatirameru, a nawet kilka miesięcy lub lat od rozpoczęcia leczenia, mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Notowano przypadki prowadzące do zgonu. Niektóre objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji anafilaktycznych mogą nakładać się na reakcje po wstrzyknięciu.
Każdego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone oraz ich opiekunów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla reakcji anafilaktycznych oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia pomocy medycznej w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).
Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Copaxone (patrz punkt 4.3).

W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu leczniczego 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 leczniczego Copaxone.

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

Zaobserwowano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Copaxone. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia. W niektórych przypadkach reakcje te wystąpiły przy występowaniu takich okoliczności jak nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje uszkodzenie wątroby oraz poinstruować pacjenta, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Copaxone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Obserwacje pochodzące z istniejących badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na występowanie istotnych interakcji pomiędzy produktem leczniczym Copaxone a lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym jednocześnie przyjmowanych kortykosteroidów przez okres do 28 dni.

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 leczniczy Copaxone może wpływać na dystrybucję produktów wiążących się z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane otrzymane z ograniczonej liczby (od 300 do 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują na ryzyko wystąpienia wad rozwojowych ani działania szkodliwego na płód/noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jeśli to konieczne, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Copaxone podczas ciąży.

Karmienie piersią
Właściwości fizykochemiczne i niewielkie wchłanianie po podaniu doustnym wskazują, że ekspozycja noworodków i (lub) niemowląt na octan glatirameru poprzez mleko kobiece jest nieistotna. Nieinterwencyjne retrospektywne badanie z udziałem 60 niemowląt karmionych piersią przez matki, które stosowały octan glatirameru, w porównaniu z 60 niemowlętami matek, które nie stosowały żadnej terapii modyfikującej przebieg choroby oraz ograniczone dane u ludzi uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały negatywnego wpływu octanu glatirameru.

Produkt leczniczy Copaxone można stosować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była większa wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie, nadwrażliwość oraz rzadkie przypadki lipoatrofii i martwicy skóry.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.4). Reakcja taka może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego Copaxone. Wystąpienie przynajmniej jednego składnika tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz 31% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone w porównaniu do 13% w grupie placebo.

Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu są opisane w poniższej tabeli. Dane z badań klinicznych uzyskano z czterech kluczowych, badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone i 509 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy. Trzy badania dotyczące postaci nawracającej stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS) obejmowały ogółem 269 pacjentów leczonych produktem Copaxone oraz 271 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 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 leczniczym Copaxone i 238 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często (≥ 1/10)**	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka *Herpes simplex,* zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, 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	Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia endokrynologiczne			Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja, zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hyperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój*, depresja	Nerwowość	Nietypowe sny, stany splątania, euforia, omamy,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			wrogość, stan pobudzenia maniakalnego, 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 strzałkowego, osłupienie, zaburzenia pola widzenia		
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*	Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie dotyczące gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zanik nerwu wzrokowego		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia ucha			
Zaburzenia serca		Kołatania serca*, częstoskurcz*,	Skurcze dodatkowe serca, bradykardia		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			zatokowa, tachykardia napadowa		
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*		Żylaki		
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 przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, wrzód przełyku, zapalenie ozębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby	Toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby[#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wylew podskórny lub dotkankowy, 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		Nagłe parcie	Krwiomocz,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
nerek i dróg moczowych		na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny, długotrwały 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 poszczepienny		

* 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 zdarzeń 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.

Zgłoszono kilka przypadków przeszczepienia wątroby.

W czwartym badaniu opisanym powyżej, po okresie kontrolowanego podawania placebo nastąpiła faza otwarta leczenia (patrz punkt 5.1). Od czasu fazy otwartej do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka produktu leczniczego Copaxone.

Opis wybranych działań niepożądanych

Krótko po podaniu octanu glatirameru, a nawet kilka miesięcy lub lat od rozpoczęcia leczenia, mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

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, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania produktu leczniczego Copaxone (do 300 mg octanu glatirameru). Nie stwierdzono w tych przypadkach żadnych innych działań niepożądanych niż wymienione w punkcie 4.8.

Postępowanie
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, inne leki immunostymulujące.
kod ATC: L03AX13

Mechanizm działania
Mechanizm dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych.
Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo
Rzutowo - remisyjna postać stwardnienia rozsianego:
Ogółem 269 pacjentów było leczonych produktem Copaxone w trzech badaniach z grupą kontrolną. Pierwsze badanie, trwało dwa lata, i brało w nim udział 50 pacjentów (Copaxone: n=25; placebo: n=25) z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple*

sclerosis) zdiagnozowaną według wtedy obowiązujących standardowych kryteriów; oraz u których wystąpiły co najmniej dwa napady zaburzeń neurologicznych (zaostrzenia) w okresie poprzedzających dwóch lat. Drugie badanie miało te same kryteria włączenia i brało w nim udział 251 pacjentów, leczonych przez okres do 35 miesięcy (Copaxone: n=125; placebo: n=126). Trzecie badanie trwało 9 miesięcy, brało w nim udział 239 pacjentów, (Copaxone: n=119; placebo: n=120) i zastosowano w nim podobne kryteria włączenia jak w badaniu pierwszym i drugim wraz z dodatkowym kryterium gdzie pacjenci musieli mieć co najmniej jedną zmianę, która ulega wzmocnieniu gadolinem w wyniku badania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy przyjmowali produkt Copaxone, stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby nawrotów w porównaniu do grupy placebo.

W najbardziej liczebnym badaniu z grupą kontrolną wskaźnik nawrotów zmniejszył się o 32%: z 1,98 w grupie placebo do 1,34 w grupie octanu glatirameru.

Dostępne są dane o stosowaniu produktu Copaxone przez okres do dwunastu lat w grupie 103 pacjentów.

Wykazano korzystne działanie produktu Copaxone w porównaniu do placebo pod względem wyników badania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

Copaxone 20 mg/ml: W kontrolowanym badaniu 9001/9001E, z udziałem 251 pacjentów, których obserwowano przez okres do 35 miesięcy (w tym przedłużona faza zaślepiona 9001E z badania 9001), skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpił 3-miesięczny potwierdzony postęp niesprawności, wynosił 29,4%. w przypadku placebo i 23,2% w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone (p=0,199).

Nie ma dowodów na to, że produkt Copaxone ma wpływ na czas trwania lub nasilenie nawrotu. Obecnie nie ma danych wskazujących na celowość stosowania produktu Copaxone u pacjentów z postacią pierwotnie lub wtórnie postępującą.

Pojedynczy kliniczny epizod sugerujący stwardnienie rozsiane:
Jedno badanie z grupą kontrolną obejmujące 481 pacjentów (Copaxone: n=243; placebo: n=238) zostało przeprowadzone u pacjentów ze zdefiniowaną, pojedynczą, jednoogniskową manifestacją neurologiczną i obrazem w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wysoce sugerującymi występowanie stwardnienia rozsianego (wystąpienie co najmniej dwóch zmian w mózgu widocznych w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) T2-zależnych, o średnicy powyżej 6 mm). Jakakolwiek inna choroba niż stwardnienie rozsiane, która mogłaby lepiej wyjaśnić objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące u pacjenta musiała zostać wykluczona. W otwartej fazie leczenia poprzedzonej okresem kontrolowanym placebo: Pacjenci, którzy albo zgłaszali objawy stwardnienia rozsianego albo nie zgłaszali objawów przez trzy lata, niezależnie od tego, które z powyższych pojawiło się jako pierwsze, zostali przydzieleni do leczenia substancją czynną w fazie otwartej przez dodatkowe dwa lata stosowania, jednak nie przekraczając maksymalnego czasu trwania terapii, tj. 5 lat. Spośród 243 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do podawania produktu Copaxone, 198 kontynuowało leczenie produktem Copaxone w otwartej fazie. Spośród 238 pacjentów początkowo otrzymujących placebo, 211 włączono do leczenia produktem Copaxone w otwartej fazie.

W okresie 3 lat w badaniu z grupą kontrolną, stosowanie produktu Copaxone opóźniało rozwój choroby od pierwszego klinicznego epizodu do wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (CDMS) według kryteriów Posera w statystycznie znamienny i klinicznie znaczący sposób, odpowiadający obniżeniu ryzyka o 45% (współczynnik ryzyka = 0,55; przedział ufności =95% [0,40; 0,77], wartość p=0,0005). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła postać CDMS wynosił 43% dla grupy kontrolnej i 25% dla pacjentów, którzy przyjmowali produkt Copaxone.

Korzystne rezultaty leczenia produktem Copaxone w stosunku do placebo zostały również wykazane w dwóch drugorzędowych punktach końcowych opartych na obrazowaniu MRI tj. liczba nowych zmian T2-zależnych i pula zmian T2-zależnych.

Analiza *post-hoc* w podgrupach była przeprowadzona u pacjentów z różną wstępną charakterystyką, w celu określenia populacji wysokiego ryzyka wystąpienia drugiego rzutu. Dla pacjentów u których wstępnie stwierdzono w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) obecność przynajmniej jednej zmiany T1- zależnej ulegającej wzmocnieniu gadolinem i 9 lub więcej zmian T2, potwierdzono wystąpienie postaci CDMS u 50% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących produkt Copaxone w ciągu 2,4 lat. U pacjentów, u których wstępnie stwierdzono obecność 9 lub więcej zmian T2 wystąpienie postaci CDMS potwierdzono u 45% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 26% pacjentów przyjmujących produkt Copaxone w ciągu 2,4 lat. Jednakże wpływ wczesnego leczenia produktem Copaxone w długim okresie rozwoju choroby nie jest znany nawet w tej podgrupie bardzo wysokiego ryzyka, ponieważ badanie było głównie ukierunkowane na ocenę czasu po jakim wystąpił drugi rzut choroby. W jakimkolwiek przypadku prowadzenie leczenia powinno być wzięte pod uwagę jedynie dla pacjentów z grupy określonej jako wysokiego ryzyka.

Efekt zaobserwowany w fazie kontrolowanej placebo utrzymywał się również w okresie długoterminowej obserwacji do 5 lat. Czas progresji od pierwszego zdarzenia klinicznego do konwersji do CDMS został wydłużony w przypadku wcześniejszego zastosowania terapii produktem Copaxone w porównaniu do leczenia opóźnionego, odzwierciedlając 41% redukcję ryzyka z wcześniejszym *versus* z późniejszym leczeniem (wskaźnik ryzyka: 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], wartość p = 0,0005). Odsetek pacjentów z progresją w grupie opóźnionego rozpoczęcia był większy (49,6%), w porównaniu do tych w grupie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia (32,9%).

W ciągu całego okresu badania odnotowano powtarzalny, korzystniejszy wpływ wczesnego leczenia, w porównaniu z leczeniem opóźnionym, na zannualizowaną liczbę: zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 54%; p<0,0001), nowych zmian w obrazach T2-zależnych (zmniejszenie o 42%, p<0,0001) oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych (zmniejszenie o 52%, p<0,0001). Obserwowano również korzystniejsze działanie wczesnego leczenia, w porównaniu z leczeniem opóźnionym, przejawiające się zmniejszeniem łącznej liczby nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 46%; p=0,001), objętości nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (średnia różnica -0,06 ml; p<0,001), a także łącznej liczby nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych (zmniejszenie o 46%, p<0,001) w ciągu całego okresu badania.

W okresie 5 lat nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy kohortami wczesnego rozpoczęcia leczenia i opóźnionego rozpoczęcia leczenia, dotyczących zarówno objętości zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych jak i atrofii mózgu. Niemniej jednak, analiza ze wstawieniem ostatnio obserwowanej wartości (z uwzględnieniem ekspozycji na leczenie) wykazała korzystniejszy wpływ wczesnego leczenia octanem glatirameru, przejawiający się zmniejszeniem atrofii mózgu (średnia różnica zmiany procentowej w objętości mózgu wynosiła 0,28%; p=0,0209).

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 niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, oprócz informacji zawartych 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.

U szczurów obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa urodzonego przez matki leczone, podczas ciąży i podczas laktacji, dawkami podskórnymi ≥ 6 mg/kg mc. na dobę (2,83-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka dla dorosłego o masie ciała 60 kg w $mg/m^{2)}$ w porównaniu do kontroli. Nie zaobserwowano żadnych innych znaczących skutków dla wzrostu i rozwoju behawioralnego potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułko-strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2ºC – 8ºC).

Nie zamrażać.

Jeśli ampułko-strzykawki nie mogą być przechowywane w lodówce, jednorazowo można je przechowywać w temperaturze 15ºC – 25ºC do 1 miesiąca.

Po tym okresie 1 miesiąca, jeśli ampułko-strzykawki Copaxone 20 mg/ml nie zostały zużyte i wciąż znajdują się w oryginalnym opakowaniu, należy je ponownie przechowywać w lodówce (2ºC - 8ºC).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka zawierająca Copaxone, roztwór do wstrzykiwań z bezbarwnego szkła typu I z polipropylenu lub polistyrenu, z korkiem z gumy bromobutylowej, z zamocowaną igłą.

Każda ampułko-strzykawka jest pakowana oddzielnie w blister PVC.

Copaxone dostępny jest w opakowaniach zawierających 7, 28 lub 30 ampułko-strzykawek, zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub opakowaniu zbiorczym zawierającym 90 (3 opakowania po 30) ampułko-strzykawek zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12562

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 maja 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2024 r.