

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 (*Glatirameri acetat*) 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 w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń.

Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 300 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 40 mg octanu glatirameru (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.

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. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Copaxone podawanego trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt leczniczy Copaxone podawany trzy razy w tygodniu nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Copaxone jest podawany podskórnie.

Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. 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 może wystąpić reakcja z co najmniej jednym z następujących objawów: 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 zdecyduje o tym lekarz.

Brak 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.

Brak 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 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 leczniczymi.

Obserwacje pochodzące z istniejących badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego 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

Duża liczba danych dotyczących zastosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży (ponad 1000 udokumentowanych przypadków) nie wskazują na wystąpienie wad rozwojowych ani działania szkodliwego na płód/novorodka.

Produkt leczniczy Copaxone można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Większość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Copaxone zgromadzono w zastosowaniu produktu leczniczego 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 leczniczego Copaxone 20 mg/ml podawanego raz na dobę i w jednym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Copaxone 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu.

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

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

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Copaxone 20 mg/ml, 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 20 mg/ml (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy 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 (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 20 mg/ml 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,

badan klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone 20 mg na dobę 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 leczniczym Copaxone 20 mg na dobę 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 20 mg na dobę 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 <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyracznosc, 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		

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)
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	Nietypowe sny, stany splątania, euforia, omamy, 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		

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)
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oka*	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 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 ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego		

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)
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 naczyń ruchomych, 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		Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Krwiomocz, 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		

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)
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. Od czasu fazy otwartej do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka produktu leczniczego Copaxone 20 mg/ml.

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

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego 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 leczniczym 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 leczniczym Copaxone 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z produktem leczniczym 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 mniejszej częstości dla produktu leczniczego Copaxone 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu niż dla produktu leczniczego 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 leczniczym Copaxone 40 mg/ml w porównaniu z 5% przyjmujących placebo. Natychmiastowa reakcja

po wstrzyknięciu była zgłaszana przez 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone 40 mg/ml w porównaniu z 2% przyjmujących placebo.

Odnotowano kilka szczególnych działań niepożądanych:

- Krótko po podaniu octanu glatirameru, a nawet kilka miesięcy lub lat od rozpoczęcia leczenia, mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4).
- Nie zgłoszono martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- Rumień skóry i ból kończyny, których nie udokumentowano w związku z produktem leczniczym Copaxone 20 mg/ml, zgłoszono w udziałach po 2,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone 40 mg/ml (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- Polekowe uszkodzenie wątroby i toksyczne zapalenie wątroby, zostały zgłoszone każde przez jednego pacjenta (0,1%) leczonego produktem leczniczym 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

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 (*ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*):

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 z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT):

Punkt końcowy	Skorygowana uśredniona wartość szacunkowa		Wartość p
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Roczny wskaźnik rzutów (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 rocznym wskaźnikiem rzutów (ang. *annualized relapse rate*, ARR) 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).

Copaxone 40 mg/ml: odsetek pacjentów z 3-miesięcznym potwierdzonym postępowaniem niesprawności (ang. confirmed disability progression – CDP) był badany punktem końcowym w 12-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo (GALA). 3-miesięcznego potwierzonego postępu niesprawności (CDP) doświadczyło odpowiednio 3% pacjentów z grupy kontrolnej i 3,5% z grupy leczonej Copaxone (iloraz szans, OR [przedział ufności =95%]: 1,182 [0,661, 2,117]) (p=0,5726). Łącznie z przedłużoną fazą otwartą badania (do 7 lat), czas do 6-miesięcznego potwierzonego postępu niesprawności (CDP) stanowił badany punkt końcowy. Współczynnik ryzyka (HR) [przedział ufności =95%] dla kohorty z zamiarem leczenia (intent-to-treat) porównując grupę z wcześniej rozpoczętym leczeniem z użyciem Copaxone do grupy z później rozpoczętym leczeniem wynosił 0,892 [0,688, 1,157] (p=0.3898).

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 podskórnym, 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 (świnie 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/m²) 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 (tekturowe pudełko) 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 pomiędzy 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

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I, z tłokiem z polipropylenu lub polistyrenu, z korkiem z gumy bromobutylovej, z zamocowaną igłą.

Ampułko-strzykawka umieszczona w blistrze PVC w tekturowym pudełku.

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

22364

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 marca 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 maja 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Październik 2025 r.