

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Copaxone 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) otopine za injekciju sadrži 40 mg glatirameracetata\*, što odgovara 36 mg glatiramera.

\* Glatirameracetat je acetatna sol sintetičkih polipeptida koja sadrži 4 prirodne aminokiseline: L-glutamatnu kiselinu, L-alanin L-tirozin i L-lizin, s rasponom molarnih frakcija od 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 i 0,300-0,374. Prosječna molekularna težina glatirameracetata u rasponu je od 5000-9000 daltona.

Prosječna molekularna težina glatirameracetata kreće se u rasponu od 5000-9000 daltona. Zbog njenog kompleksnog sastava, pojedini se polipeptidi ne mogu u potpunosti okarakterizirati, uključujući i sekvencu aminokiselina, iako konačni sastav glatirameracetata nije posve nasumičan.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Bistra otopina bez vidljivih čestica.

Otopina za injekciju ima pH 5,5 – 7,0 i osmolarnost oko 300 mOsmol/L.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Copaxone je indiciran za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (MS) (vidjeti dio 5.1 za važne informacije o populaciji za koju je ustanovljena djelotvornost).

Copaxone nije indiciran za primarnu ili sekundarnu progresivnu MS.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Uvođenje lijeka Copaxone mora nadzirati neurolog ili liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

##### Doziranje

Preporučena doza u odraslih je 40 mg glatirameracetata (jedna napunjena štrcaljka) primijenjena kao supkutana injekcija tri puta tjedno u razmaku od najmanje 48 sati.

Zasada nije poznato koliko dugo liječenje treba trajati.

Odluku o dugotrajnom liječenju mora donijeti liječnik prema statusu svakog bolesnika pojedinačno.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Copaxone nije posebno ispitivan u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4.)

##### Stariji bolesnici

Primjena lijeka Copaxone nije posebno ispitivana u starijih bolesnika.

### Pedijatrijska populacija

Nije dokazana sigurnost i učinkovitost glatirameracetat u djece i adolescenata. Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni lijeka Copaxone 40 mg/ml tri puta tjedno kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina da bi se mogla preporučiti primjena lijeka. Radi toga, Copaxone 40 mg/ml tri puta tjedno se ne smije koristiti u ovoj populaciji.

### Način primjene

Copaxone je namijenjen za potkožnu primjenu.

Bolesnike je potrebno uputiti u tehniku samostalnog davanja injekcije, a medicinski nadzor potreban je pri samostalnom davanju injekcije prvi puta te 30 minuta nakon prve primjene.

Svaki puta potrebno je injekciju davati u drugo mjesto kako bi se smanjila mogućnost bilo kakve iritacije ili boli na mjestu davanja injekcije. Injekcije se obično daju u trbuh, ruke, bokove i bedra.

Ako bi bolesnici željeli primjenjivati autoinjektor za injiciranje lijeka, dostupan je CSYNC autoinjektor.

CSYNC autoinjektor je odobren samo za primjenu s Copaxone napunjenim štrcaljkama i nije ispitivan s drugim lijekovima. CSYNC autoinjektor se treba primjenjivati na način opisan u uputama proizvođača za primjenu autoinjektora.

### **4.3. Kontraindikacije**

Copaxone je kontraindiciran kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar (glatirameracetat) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Copaxone se smije davati jedino supkutanom injekcijom. Ne smije se davati intravenski ili intramuskularno.

Zaduženi liječnik mora objasniti bolesniku da se unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije lijeka Copaxone može javiti reakcija povezana s najmanje jednim od sljedećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osjećajem vrućine), bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija (vidjeti dio 4.8). Većina tih simptoma je kratkotrajna i povlači se spontano bez posljedica. U slučaju pojave teških nuspojava bolesnik mora odmah prekinuti liječenje lijekom Copaxone i kontaktirati svog liječnika ili hitnu pomoć. Po procjeni liječnika, može se započeti simptomatsko liječenje.

Nema dokaza koji bi upućivali da bi bilo koja određena skupina bolesnika bila pod posebnim rizikom za te reakcije. Svejedno je potreban oprez pri primjeni lijeka Copaxone u bolesnika s postojećim srčanim poremećajima. Ti bolesnici moraju se tijekom liječenja redovito nadzirati.

Rijetko su zabilježene konvulzije i/ili anafilaktoidne ili alergijske reakcije. Rijetko se mogu dogoditi ozbiljne reakcije preosjetljivosti (primjerice bronhospazam, anafilaksija ili urtikarija). Ako su reakcije teške, mora se primijeniti odgovarajuće liječenje te prekinuti primjena lijeka Copaxone.

Reaktivna protutijela na glatirameracetat otkrivena su u serumu bolesnika tijekom dugotrajne svakodnevne primjene lijeka Copaxone. Maksimalna razina postignuta je nakon prosječnog trajanja liječenja od 3 do 4 mjeseca, nakon čega se smanjivala te stabilizirala na razini malo višoj od osnovne.

Nema podataka koji bi ukazivali da reaktivna protutijela na glatirameracetat imaju neutralizirajuće djelovanje ili da njihovo stvaranje utječe na kliničku djelotvornost lijeka Copaxone.

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, tijekom liječenja lijekom Copaxone potrebno je nadzirati funkciju bubrega. Iako nema dokaza o glomerularnom taloženju imunih kompleksa u bolesnika, ta se mogućnost ne može isključiti.

Zabilježeni su rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre (uključujući hepatitis sa žuticom, zatajenje jetre i u izoliranim slučajevima transplantacija jetre). Do oštećenja jetre došlo je danima do godinama nakon početka liječenja lijekom Copaxone. U većini slučajeva, teško oštećenje jetre riješeno je prestankom liječenja. U nekim slučajevima, te reakcije javile su se u prisutnosti prekomjerne konzumacije alkohola, postojećeg oštećenja ili povijesti oštećenja jetre te uzimanja drugog potencijalno hepatotoksičnog lijeka. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati radi otkrivanja znakova oštećenja jetre i uputiti ih da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju simptoma oštećenja jetre. U slučaju klinički značajnog oštećenja jetre, treba razmotriti prekid primjene lijeka Copaxone.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu u potpunosti ocijenjene interakcije između lijeka Copaxone i ostalih lijekova. Nema podataka o interakciji s interferonom beta.

Povećanje incidencije reakcija na mjestu davanja injekcije primijećeno je u bolesnika koji su istodobno s lijekom Copaxone uzimali kortikosteroide.

Istraživanja *in vitro* pokazuju da se glatirameracetat u krvi snažno veže za proteine plazme, te da ga iz te veze ne istiskuju fenitoin ili karbamazepin, niti glatirameracetat istiskuje njih. Usprkos tome, teorijski, zbog potencijala lijeka Copaxone da utječe na distribuciju tvari vezanih za proteine, istodobno uzimanje tih lijekova mora se pažljivo nadzirati.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Umjereni podaci o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ako je potrebno, može se razmotriti primjena lijeka Copaxone tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Fizikalno-kemijska svojstva i niska oralna apsorpcija ukazuju na to da je izloženost novorođenčadi/dojenčadi glatirameracetatu putem majčinog mlijeka zanemariva. Podaci neintervencijskog retrospektivnog ispitivanja provedenog na 60 dojenčadi dojenih mlijekom majki koje su bile izložene glatirameracetatu u odnosu na 60 dojenčadi dojenih mlijekom majki koje nisu bile izložene nekom od lijekova koji utječu na tijek bolesti te ograničeni podaci prikupljeni u ljudi nakon stavljanja lijeka u promet nisu ukazali na negativne učinke glatirameracetata.

Copaxone se može koristiti za vrijeme dojenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu ispitivani učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Većina podataka o sigurnosti primjene lijeka Copaxone prikupljena je za Copaxone 20 mg/ml koji se primjenjivao u supkutanoj injekciji jedanput na dan. U ovom dijelu prikazani su združeni podaci o sigurnosti primjene prikupljeni u četiri placebo kontrolirana ispitivanja lijeka Copaxone 20 mg/ml koji se primjenjivao jedanput na dan i jednom placebo kontroliranom ispitivanju lijeka Copaxone 40 mg/ml koji se primjenjivao tri puta tjedno.

Nije provedena izravna usporedba sigurnosti primjene lijeka Copaxone od 20 mg/ml (primjenjivanog svakodnevno) i 40 mg/ml (primjenjivanog tri puta tjedno) u istom ispitivanju.

### Copaxone 20 mg/ml (primjenjivan jedanput na dan)

U svim kliničkim ispitivanjima lijeka Copaxone 20 mg/ml, reakcije na mjestu davanja injekcije bile su najčešće nuspojave i prijavila ih je većina bolesnika koja je primala Copaxone. U kontroliranim studijama, udio bolesnika koji su barem jedanput prijavili te reakcije bio je veći u onih koji su primali Copaxone 20 mg/ml (70%), nego u onih koji su primali injekcije placeba (37%). Najčešće prijavljene reakcije na mjestu primjene injekcije bile su eritem, bol, oteklina, svrbež, edem, upala i preosjetljivost, koje su češće prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Copaxone 20 mg/ml u odnosu na placebo.

Reakcija povezana s barem jednim ili više sljedećih simptoma: vazodilatacija, bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija, opisana je kao neposredna postinjekcijska reakcija. Do te reakcije može doći unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije lijeka Copaxone. Barem jedan od simptoma takve neposredne postinjekcijske reakcije prijavilo je barem jednom 31% bolesnika koji su primali Copaxone 20 mg/ml, u usporedbi s 13% bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet nalaze se u donjoj tablici. Podaci iz kliničkih ispitivanja potječu iz 4 pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 512 bolesnika koji su primali Copaxone 20 mg/dan i 509 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci. Tri ispitivanja relapsno-remitirajuće MS (RRMS) uključila su ukupno 269 bolesnika koji su primali Copaxone 20 mg/dan i 271 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 35 mjeseci. Četvrto ispitivanje na bolesnicima koji su imali prvu kliničku epizodu te su visokorizični za razvoj klinički jasne multiple skleroze uključivalo je 243 bolesnika koji su primali Copaxone 20 mg/dan i 238 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci.

<b>Klasifikacija organskih sustava (SOC)</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 i &lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 i &lt;1/100)</b>	<b>Rijetko (≥1/10 000 i &lt;1/1000)</b>	<b>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Infekcije i infestacije	infekcija, gripa	bronhitis, gastroenteritis, herpes simplex, otitis media, rinitis, zubni apscesi, vaginalna kandidijaza*	apsces, celulitis, furunkuli, herpes zoster, pijelonefritis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		benigne novotvorine kože, novotvorine	karcinom kože		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija*	leukocitoza, leukopenija, splenomegalija, trombocitopenija, abnormalna morfologija limfocita		
Poremećaji					

imunološkog sustava		preosjetljivost			
Endokrini poremećaji			guša, hipertireoidizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija, porast tjelesne težine*	intolerancija alkohola, giht, hiperlipidemija, povišene vrijednosti natrija u krvi, snižene vrijednosti feritina u serumu		
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost*, depresija	nervoza	abnormalni snovi, konfuzno stanje, euforično raspoloženje, halucinacije, neprijateljsko raspoloženje, manija, poremećaj ličnosti, pokušaj suicida		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija, hipertonija, migrena, poremećaj govora, sinkopa, tremor*	sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaji, konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motorna disfunkcija, mioklonus, neuritis, neuromuskularna blokada, nistagmus, paraliza, paraliza živca peroneusa, stupor, defekt vidnog polja		
Poremećaji oka		diplopija, poremećaj oka*	katarakta, lezije rožnice, suho oko, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija		
Poremećaji uha i labirinta		poremećaj uha			
Srčani poremećaji		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinus bradikardija, paroksizmalna tahikardija		

Krvožilni poremećaji	vazodilatacija*		varikozne vene		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja*	kašalj, sezonski rinitis	apneja, epistaksa, hiperventilacija, laringospazam, plućni poremećaj, osjećaj gušenja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	anorektalni poremećaj, konstipacija, dentalni karijes, dispepsija, disfagija, fekalna inkontinencija, povraćanje*	kolitis, polip kolona, enterokolitis, eruktacija, ezofagealni vried, periodontitis, rektalno krvarenje, povećanje žlijezda slinovnica		
Poremećaji jetre i žuči		abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije	kolelitijaza, hepatomegalija	toksičan hepatitis, oštećenje jetre	zatajenje jetre <sup>#</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	ekhimoza, pojačano znojenje (hiperhidroza), svrbež, poremećaj kože*, urtikarija	angioedem, kontaktni dermatitis, erythema nodozum, čvor na koži		
Poremećaji mišićno – koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima*	bol u vratu	artritis, burzitis, bol u kuku, mišićna atrofija, osteoartritis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urgencija mokrenja, učestalo mokrenje, retencija urina	hematurija, nefrolitijaza, poremećaj mokraćnog trakta, abnormalnosti mokraće		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			povećanje dojki, erektilna disfunkcija, zdjelični prolaps, priapizam, poremećaj prostate, abnormalni nalaz brisa cerviksa, poremećaj testisa, vaginalno		

			krvarenje, vulovaginalni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bol u prsištu*, reakcije na mjestu primjene injekcije*§, bol*	zimica*, edem lica*, atrofija na mjestu primjene injekcije♣, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	ciste, mamurnost, hipotermija, trenutna reakcija nakon primjene injekcije, upala, nekroza na mjestu primjene injekcije, poremećaji mukoznih membrana		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			postvakcinalni sindrom		

\*Za više od 2% (>2/100) veća incidencija je u skupini koja je primala Copaxone, nego u skupini koja je primala placebo. Nuspojave bez oznake \* predstavljaju razliku manju ili jednaku 2%.

§ Izraz „reakcije na mjestu primjene injekcije“ (različite vrste) obuhvaća sve štetne događaje na mjestu primjene injekcije, osim atrofije i nekroze na mjestu primjene injekcije koje su navedene odvojeno u tablici.

♣ Uključuje pojmove koji se odnose na lokaliziranu lipoatrofiju na mjestima primjene injekcije.

# Prijavljeno je nekoliko slučajeva transplantacije jetre.

U četvrtom ispitivanju navedenom gore, otvorena faza liječenja uslijedila je nakon razdoblja kontroliranog placebom. Nisu zapažene promjene u poznatom profilu rizika lijeka Copaxone 20 mg/ml tijekom praćenja otvorene faze u razdoblju do 5 godina.

Rijetke prijave ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ) anafilaktoidnih reakcija prikupljene su od bolesnika s multiplom sklerozom koji su se liječili s lijekom Copaxone tijekom nekontroliranih kliničkih ispitivanja kao i iz postmarketinškog iskustva s lijekom Copaxone.

#### Copaxone 40 mg/ml (primjenjivan tri puta tjedno)

Sigurnost lijeka Copaxone 40 mg/ml bila je procijenjena na temelju dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s RRMS u kojem je ukupno 943 bolesnika bilo liječeno lijekom Copaxone 40 mg/ml tri puta tjedno, a 461 bolesnik placebom tijekom 12 mjeseci.

Općenito je vrsta nuspojava opaženih u bolesnika liječenih lijekom Copaxone 40 mg/ml primjenjivanog tri puta tjedno već bila poznata i zabilježena za Copaxone 20 mg/ml primjenjivan svakodnevno. Posebno su nuspojave na mjestu primjene injekcije i neposredne postinjekcijske reakcije bile zabilježene manjom učestalošću za Copaxone 40 mg/ml primjenjivan tri puta tjedno nego za Copaxone 20 mg/ml primjenjivan svakodnevno (35,5% naspram 70% za nuspojave na mjestu primjene injekcije, odnosno 7,8% naspram 31% za neposredne postinjekcijske reakcije).

Reakcije na mjestu primjene injekcije prijavilo je 36% bolesnika koji su primali Copaxone 40 mg/ml u usporedbi s 5% onih koji su primali placebo. Neposrednu postinjekcijsku reakciju prijavilo je 8% bolesnika koji su primali Copaxone 40 mg/ml u usporedbi s 2% onih koji su primali placebo.

Zabilježeno je nekoliko posebnih nuspojava:

- Anafilaktički odgovor bio je rijetko opažen ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) u bolesnika s MS liječenih lijekom Copaxone 20 mg/ml u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima i tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Prijavilo ga je 0,3% bolesnika koji su primali Copaxone 40 mg/ml (manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).
- Nije zabilježena nekroza na mjestu primjene injekcije.
- Eritem na koži i bol u ekstremitetima, koji nisu zabilježeni za Copaxone 20 mg/ml, prijavilo je, svaku nuspojavu pojedinačno, 2,1% bolesnika koji su primali Copaxone 40 mg/ml (često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ).
- Ozljedu jetre uzrokovanu lijekom i toksični hepatitis prijavio je, svaku nuspojavu pojedinačno, po jedan bolesnik (0,1%) liječen lijekom Copaxone 40 mg/ml (manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja lijekom Copaxone (do 300 mg glatirameracetata). Ti slučajevi nisu bili povezani s bilo kojim drugim nuspojavama koje već nisu spomenute u dijelu „Nuspojave“.

#### Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnike se mora nadzirati te primijeniti primjereno simptomatsko i potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulatori, imunostimulatori

ATK oznaka: L03AX13

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim glatirameracetat terapijski djeluje u relapsnim oblicima multiple skleroze nije potpuno rasvijetljen, no za pretpostaviti je da uključuje modulaciju imunoloških procesa. Ispitivanja na životinjama i bolesnicima s multplom sklerozom sugeriraju da glatirameracetat djeluje na urođene imunološke stanice, uključujući monocite, dendritičke stanice i B stanice, što u konačnici modulira adaptivne funkcije B i T stanica, inducirajući protuupalnu i regularnu sekreciju citokina. Nije poznato je li terapijski učinak posredovan gore opisanim staničnim učincima zbog toga što je patofiziologija multiple skleroze samo djelomično poznata.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Dokazi koji podupiru učinkovitost lijeka Copaxone 40 mg/ml primijenjenog supkutano injekcijom tri puta tjedno u smanjenju učestalosti relapsa proizlaze iz jednog 12-mjesečnog, placebom kontroliranog ispitivanja.

U glavnom kliničkom ispitivanju, relapsno-remitirajuća multipla skleroza bila je karakterizirana najmanje jednim dokumentiranim relapsom u prethodnih 12 mjeseci ili najmanje dva dokumentirana relapsa u prethodna 24 mjeseca ili jednim dokumentiranim relapsom u razdoblju između prethodnih



12 i 24 mjeseca s najmanje jednom dokumentiranom lezijom pojačanom gadolinijem na T1 snimkama magnetske rezonancije učinjene u prethodnih 12 mjeseci. Mjera primarnog ishoda bila je ukupni broj potvrđenih relapsa. Sekundarni MR ishodi uključili su kumulativni broj novih/povećavajućih T2 lezija i kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimkama, mjerenih u 6. i 12. mjesecu ispitivanja.

Ukupno je 1404 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 u skupine koje su primale ili Copaxone 40 mg/ml (n = 943) ili placebo (n = 461). Obje terapijske skupine bile su usporedive s obzirom na početne demografske značajke, obilježja MS bolesti i MR parametre. Bolesnici su imali medijan od 2,0 relapsa u 2 godine prije probira.

U usporedbi s placebo, bolesnici liječeni lijekom Copaxone 40 mg/ml tri puta tjedno imali su važne i statistički značajno smanjene mjere primarnog i sekundarnog ishoda, što je bilo sukladno učinku liječenja lijekom Copaxone 20 mg/ml primijenjenim svakodnevno.

Sljedeća tablica prikazuje vrijednosti mjera primarnog i sekundarnog ishoda u populaciji koju se namjeravalo liječiti:

Mjera ishoda	Procjene prilagođenih srednjih vrijednosti		P-vrijednost
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Godišnja stopa relapsa (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Razlika u apsolutnom riziku* (95% interval pouzdanosti)	-0,174 [-0,2841 do -0,0639]		
Kumulativni broj novih/povećavajućih T2 lezija u 6. i 12. mjesecu	3,650	5,592	p<0,0001
Omjer stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,653 [0,546 do 0,780]		
Kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimkama u 6. i 12. mjesecu	0,905	1,639	p<0,0001
Omjer stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,552 [0,436 do 0,699]		

\*Razlika u apsolutnom riziku definirana je kao razlika između prilagođene srednje vrijednosti ARR-a za GA 40 mg tri puta tjedno i prilagođene srednje vrijednosti ARR-a za placebo.

\*\* Omjer stopa definiran je kao omjer prilagođenih srednjih vrijednosti stopa GA 40 mg tri puta tjedno i placeba.

Nije provedena izravna usporedba djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Copaxone od 20 mg/ml (primjenjivanog svakodnevno) i 40 mg/ml (primjenjivanog tri puta tjedno) u istom ispitivanju.

Copaxone 40 mg/mL: Udio bolesnika s 3-mjesečnom potvrđenom progresijom nesposobnosti (eng. confirmed disability progression (CDP)) bio je krajnji pokazatelj ishoda 12-mjesečne placebo kontrolirane studije (GALA). 3-mjesečni CDP je zabilježen kod 3% i 3,5% grupe koja je primala placebo i grupe koja je primala Copaxone (*odds ratio*, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Uključujući otvoreno proširenje studije (do 7 godina), vrijeme do 6-mjesečnog CDP je bio krajnji pokazatelj ishoda. Omjer rizika (HR) [95% CI] s ciljem liječenja kohorte, uspoređujući Copaxone skupinu s ranim početkom prema grupi s odgođenim početkom bio je 0,892 [0,688, 1,157] (p=0.3898).

Zasada nema dokaza za primjenu lijeka Copaxone u bolesnika s primarnom ili sekundarnom progresivnom bolešću.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetičke studije nisu provedene na bolesnicima. *In vitro* dobiveni podaci i ograničeni podaci dobiveni na zdravim dobrovoljcima ukazuju da se supkutanom primjenom glatirameracetata, djelatna tvar brzo apsorbira te da se veliki dio doze brzo degradira u manje fragmente već u potkožnom tkivu.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, gentoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, osim upozorenja koja su navedena u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka. Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka u ljudi, ne mogu se utvrditi granice izloženosti kod ljudi i životinja.

Odlaganje imunih kompleksa u bubrežnim glomerulima zabilježeno je kod malog broja štakora i majmuna koji su lijek primali najmanje 6 mjeseci. U dvogodišnjoj studiji na štakorima, nije primijećeno odlaganje imunog kompleksa u bubrežnim glomerulima.

Pojava anafilaksije zabilježena je nakon davanja lijeka senzibiliziranim životinjama (zamorci, miševi). Važnost tih podataka za ljude nije poznata.

Toksičnost na mjestu davanja injekcije često je uočena na životinjama nakon ponovljene primjene.

U štakora, manje, ali statistički značajno smanjenje dobivanja na tjelesnoj masi kod mladunaca čije su majke liječene tijekom trudnoće i dojenja zabilježeno je pri potkožnim dozama od  $\geq 6\text{mg/kg/day}$  (2,83-puta najviše preporučene humane dnevne doze za odraslu osobu od 60 kg, bazirano na  $\text{mg/m}^2$ ) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nisu zabilježeni nikakvi drugi značajni učinci na rast i razvoj mladunaca.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Ako se štrcaljke ne mogu čuvati u hladnjaku, mogu se čuvati na temperaturi od  $15^{\circ}\text{C}$  do  $25^{\circ}\text{C}$ , do najviše mjesec dana.

Nakon tih mjesec dana, ako se Copaxone štrcaljke ne iskoriste i još su uvijek u originalnom pakiranju, moraju se ponovno čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena štrcaljka koja sadrži Copaxone 40 mg/ml otopinu za injekciju sastoji se od bezbojnog staklenog trupa štrcaljke od 1 ml (staklo tip I) s iglom, plavog polipropilenskog (moguće i polistirenskog) plastičnog potisnika klipa, gumenog čepa klipa i zaštitne kapice igle.

Svaka napunjena štrcaljka je posebno pakirana u PVC blister.

Copaxone 40 mg/ml je dostupan u pakiranjima koja sadrže 3, 12 ili 36 napunjenih štrcaljki s 1 ml otopine za injekciju ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 36 (3 pakiranja od 12) napunjenih štrcaljki s 1 ml otopine za injekciju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-304476486

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31.01.2015.  
Datum obnove odobrenja: 21.10.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.02.2024.