

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Copaxone 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) otopine za injekciju sadrži 20 mg glatirameracetata\*, što odgovara 18 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 glatiramera 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

Bistra otopina bez vidljivih čestica.

Otopina za injekciju ima pH 5,5 – 7,0 i osmolarnost oko 265 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 bolesnika kod koje je utvrđena njegova 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 20 mg glatirameracetata (jedna napunjena štrcaljka), primijenjena kao supkutana injekcija jednom dnevno.

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. Međutim, ograničeni objavljeni podaci sugeriraju da je sigurnosni profil kod svakodnevne supkutane primjene Copaxone 20 mg kod adolescenata u dobi od 12 do 18 godina sličan onom kod odraslih. Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni lijeka Copaxone kod djece mlađe od 12 godina da bi se mogla preporučiti primjena lijeka. Radi toga, Copaxone se ne smije koristiti u djece mlađe od 12 godina.

### **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.

Zapažanja iz postojećih kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na bilo koje značajne interakcije lijeka Copaxone s terapijama koje se uobičajeno koriste u bolesnika s MS-om, uključujući i istodobnu primjenu kortikosteroida u trajanju do 28 dana.

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

Umjerena količina podataka 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 na strojevima**

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

#### **4.8. Nuspojave**

U svim kliničkim ispitivanjima, 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 (70%), nego u onih koji su primali injekcije placeba (37%). Najčešće prijavljene reakcije, u kliničkim ispitivanjima i

nakon stavljanja lijeka u promet, na mjestu primjene injekcije bile su eritem, bol, oteklina, svrbež, edem, upala, preosjetljivost i rijetko slučajeve lipoatrofije i nekroze kože..

Reakcija povezana s barem jednim ili više sljedećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo uz osjećaj vrućine), 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, 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 512 bolesnika koji su primali Copaxone i 509 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci. Tri ispitivanja relapsno-remitirajuće MS (RRMS) uključila su 269 bolesnika koji su primali Copaxone 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 i 238 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci.

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
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		
Psijhijatrijski 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 sredoprsta	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 vrijed, 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 nodosum, 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	astenija, bol u prsištu*, reakcije na mjestu	zimica*, edem lica*, atrofija na mjestu primjene injekcije*,	ciste, mamurnost, hipotermija, trenutna reakcija		

primjene	primjene injekcije*§, bol*	lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	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 placebo (vidjeti dio 5.1). Nisu zapažene promjene u poznatom profilu rizika lijeka Copaxone tijekom praćenja otvorene faze u razdoblju do 5 godina.

Sljedeće su nuspojave prikupljene od oboljelih od MS-a liječenih lijekom Copaxone u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet: reakcije preosjetljivosti (uključujući rijetke slučajeve anafilaksije, >1/10000, < 1/1000).

#### 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 4.8.

### Liječenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulatori, Drugi 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 multiplom 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 djelotvornosti sigurnost

#### RRMS:

U tri kontrolirana klinička ispitivanja sudjelovalo je ukupno 269 bolesnika koji su primali Copaxone. Prvo ispitivanje trajalo je dvije godine i u njemu je sudjelovalo 50 bolesnika (Copaxone n=25, placebo n=25) s dijagnosticiranim relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze prema tada primjenjivim standardnim kriterijima te koji su imali najmanje dva napadaja neurološke disfunkcije (egzarcebacije) tijekom proteklog dvogodišnjeg perioda. U drugom ispitivanju, sudjelovao je 251 bolesnik po istim kriterijima uključivanja, kao u prvom ispitivanju, liječenih do najviše 35 mjeseci (Copaxone n=125, placebo n=126). U trećem ispitivanju koje je trajalo 9 mjeseci sudjelovalo je 239 bolesnika (Copaxone n=119, placebo n=120), po sličnim uključnim kriterijima kao u prva dva ispitivanja, uz dodatni kriterij – bolesnici su morali imati najmanje jednu leziju pojačanu gadolinijem na MRI.

U bolesnika s multiplom sklerozom koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali Copaxone, primijećeno je značajno smanjenje broja relapsa u usporedbi s placebom.

U najvećoj kontroliranoj studiji, stopa relapsa smanjena je za 32%, s 1,98 u skupini koja je primala placebo na 1,34 u skupini koja je primala glatirameracetat.

Podaci o izloženosti lijeku dostupni su za razdoblje do 12 godina za 103 bolesnika koji su primjenjivali lijek Copaxone.

Copaxone je također pokazao korisnije učinke od placeba na MRI pokazatelje relevantne za relapsno-remitirajući oblik multiple skleroze.

Copaxone 20 mg/mL: U kontroliranoj studiji 9001/9001E, koja je uključivala 251 bolesnika, koji su praćeni do 35 mjeseci (uključujući produljenje slijepe faze 9001E od studije 9001), kumulativni postotak bolesnika koji su razvili 3-mjesečno potvrđenu progresiju nesposobnosti iznosio je 29,4% za placebo skupinu i 23,4 % za skupinu koja je primala Copaxone.

Nema dokaza da liječenje lijekom Copaxone ima učinak na trajanje ili težinu relapsa bolesti.

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

#### *Pojedinačni klinički događaj koji sugerira na MS:*

Placebom kontrolirana studija provedena na 481 bolesnika (Copaxone n=243, placebo n=238) s jasno utvrđenom, pojedinačnom, unifokalnom neurološkom manifestacijom te MRI pokazateljima koji značajno ukazuju na MS (najmanje dvije cerebralne lezije na T2 MRI preko 6 mm u promjeru). Pritom su isključene sve druge bolesti, osim MS, koje bi se mogle povezati sa znakovima i simptomima kod tih bolesnika. Nakon razdoblja kontroliranog placebom uslijedila je otvorena faza liječenja. Bolesnici koji su ili imali simptome MS-a ili su bili asimptomatični tijekom tri godine, što god je bilo prije, stavljeni su u skupinu koja je dobivala aktivni lijek tijekom otvorene faze liječenja u dodatnom razdoblju od dvije godine, ali liječenje nije ukupno trajalo više od 5 godina. Od 243 bolesnika koji su početno randomizirani u skupinu koja je primala Copaxone, 198 nastavilo se liječiti lijekom Copaxone u otvorenoj fazi. Od 238 bolesnika koji su početno randomizirani u skupinu koja je primala placebo, 211 prešlo je na liječenje lijekom Copaxone u otvorenoj fazi.



Tijekom placebo kontroliranog perioda do 3 godine, Copaxone je odgodio progresiju od prvog kliničkog događaja do klinički jasne multiple skleroze (CDMS) prema Poser kriterijima, što je bilo statistički i klinički značajno, sa smanjenjem rizika od 45% (omjer rizika = 0.55; 95% CI [0.40; 0.77], p-vrijednost = 0.0005). Udio bolesnika kod kojih je nastupila CDMS je bio 43% u placebo grupi te 25% u Copaxone grupi.

Povoljan učinak liječenja s lijekom Copaxone u odnosu na placebo potvrđen je i u 2 sekundarna MRI ishoda tj. broju novih T2 lezija i volumenu T2 lezija.

*Post-hoc* analize podskupina provedene su kod bolesnika različitih osnovnih karakteristika da bi se utvrdila populacija visokog rizika za razvoj drugog napada. U ispitanika koji su na početnom MRI imali najmanje jednu T1 Gd pojačanu leziju i 9 ili više T2 lezija, konverzija u CDMS se dogodila u 50% ispitanika u placebo grupi vs. 28% ispitanika u Copaxone grupi, tijekom 2,4 godine. Kod ispitanika s 9 ili više T2 lezija prije početka ispitivanja, konverzija u CDMS dogodila se u 45% ispitanika u placebo grupi vs. 26% ispitanika u Copaxone grupi, tijekom 2,4 godina. Međutim, učinak ranog liječenja s Copaxone na dugoročni razvoj bolesti nije poznat, čak i u visokorizičnim podgrupama ispitanika, budući da je studija bila dizajnirana da odredi vrijeme do drugog događaja. U svakom slučaju, liječenje se smije razmotriti samo kod visokorizičnih bolesnika.

Učinak zabilježen u fazi kontroliranoj placebo održan je u dugoročnom razdoblju praćenja do 5 godina. Vrijeme progresije od prvog kliničkog događaja do klinički jasne multiple skleroze produženo je u bolesnika u kojih je liječenje lijekom Copaxone započeto ranije u odnosu na one u kojih je početak liječenja odgođen, a rizik je pri ranom u odnosu na odgođeni početak liječenja smanjen za 41% (omjer rizika = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-vrijednost=0,0005). Udio ispitanika u skupini u kojoj je odgođen početak liječenja i u kojih je došlo do progresije bio je viši (49,6%) u odnosu na skupinu u kojoj je rano započeto liječenje (32,9%)

Dosljedan učinak u korist ranog početka u odnosu na odgođeni početak liječenja očituje se u godišnjem broju lezija tijekom cijelog trajanja ispitivanja, odnosno novih T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (broj smanjen za 54%; p<0,0001), novih T2 lezija (broj smanjen za 42%; p<0,0001) i novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 52%; p<0,0001). Učinak smanjenja u korist ranog u odnosu na odgođen početak liječenja zabilježen je i u ukupnom broju novih T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (broj smanjen za 46%; p=0,001), volumenu T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (srednja razlika od -0,06 ml; p<0,001), kao i ukupnom broju novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 46%; p<0,001) mjerenih tijekom cijelog razdoblja ispitivanja.

Nisu zabilježene značajne razlike ni u volumenu hipointenzivnih T1 lezija ni u atrofiji mozga u razdoblju od 5 godina između kohortnih skupina u kojih je liječenje započeto rano i onih u kojih je početak liječenja odgođen. Međutim, analiza atrofije mozga pri zadnjoj zabilježenoj vrijednosti (prilagođeno prema izloženosti liječenju) pokazala je smanjenje u korist ranog početka liječenja glatirameracetatom (srednja razlika u postotnoj promjeni volumena mozga bila je 0,28%; p=0,0209).

## **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, genotoksičnosti, kercinogenog 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 između  $15^{\circ}\text{C}$  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 otopinu za injekciju sastoji se od bezbojnog staklenog trupa štrcaljke od 1 ml (staklo tip I) s iglom, polipropilenskog (moguće i polistirenskog) potisnika klipa, gumenog čepa klipa i zaštitne kapice igle.

Svaka napunjena štrcaljka je posebno pakirana u PVC blister.

Copaxone je dostupan u pakiranjima koja sadrže 7, 28 ili 30 napunjenih štrcaljki s 1 ml otopine za injekciju ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 90 (3 pakiranja od 30) 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, Hrvatska

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

HR-H-157986508

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

03.02.2015/15.02.2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29.02.2024.