

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copaxone 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută cu soluție injectabilă (1 ml) conține acetat de glatiramer* 40 mg echivalent cu glatiramer bază 36 mg.

*Acetatul de glatiramer este sarea acetică a polipeptidelor sintetice, care conțin patru aminoacizi naturali: L-acid glutamic, L-alanină, L-tirozină și L-lizină, cu o fracție molară cuprinsă între 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și respectiv 0,300-0,374. Greutatea moleculară medie a acetatului de glatiramer este cuprinsă între 5000-9000 daltoni. Datorită complexității compoziției, niciun polipeptid specific din secvența de aminoacizi nu poate fi definit în totalitate, inclusiv în ceea ce privește secvența de aminoacizi, deși compoziția finală a acetatului de glatiramer nu este complet aleatoare.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție limpede, fără particule vizibile.

Soluția injectabilă are un pH de 5,5 – 7,0 și o osmolaritate de aproximativ 300 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Copaxone este indicat pentru tratamentul sclerozei multiple (SM) forma cu recăderi și remisiuni (vezi pct. 5.1 pentru informații importante privind grupele de pacienți la care a fost stabilită eficacitatea).

Copaxone nu este indicat în tratamentul SM progresive primară sau secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu Copaxone va fi supravegheată de un medic specialist neurolog sau de un medic cu experiență în tratarea SM.

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de 40 mg de acetat de glatiramer (o seringă preumplută) administrată sub formă de injecție subcutanată, de trei ori pe săptămână, la intervale de cel puțin 48 de ore.

Până în prezent nu a fost stabilită durata tratamentului.

O decizie privind durata tratamentului trebuie luată de către medicul specialist prin evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient.

Insuficiență renală

Nu a fost studiată în mod special utilizarea Copaxone la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu a fost studiată în mod special utilizarea Copaxone la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acetatului de glatiramer la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Nu sunt disponibile suficiente informații privind utilizarea Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani pentru a face recomandări privind utilizarea acestuia. De aceea, Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână nu trebuie utilizat la această categorie de vârstă.

Mod de administrare

Copaxone este destinat utilizării subcutanate.

Pacienții trebuie instruiți asupra tehnicii de auto-injectare și vor fi supravegheați de un cadru medical de specialitate la prima autoinjectare și timp de 30 minute după aceea.

Se va alege un loc diferit pentru fiecare injectare, în scopul reducerii posibilității apariției oricărei iritații sau dureri locale. Locurile pentru autoinjectare includ: abdomenul, brațele, șoldurile și coapsele.

În cazul în care pacienții doresc să se autoinjecteze cu un dispozitiv de injectare, este disponibil dispozitivul CSYNC. Dispozitivul CSYNC este un autoinjector care trebuie utilizat împreună cu seringile preumplute de Copaxone și nu a fost testat cu alte seringi preumplute. Dispozitivul CSYNC trebuie utilizat așa cum este recomandat în informațiile furnizate de producatorul dispozitivului.

4.3 Contraindicații

Copaxone este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă (acetatul de glatiramer) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Copaxone trebuie administrat numai pe cale subcutanată. Copaxone nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Medicul curant trebuie să îi explice pacientului că este posibil să apară la câteva minute după injectare cu Copaxone o reacție având cel puțin unul dintre următoarele simptome: vasodilatație (înroșire a pielii), dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor simptome sunt de scurtă durată și dispar spontan, fără sechele. Dacă apar reacții adverse severe, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu Copaxone și să contacteze medicul curant sau alt medic. Se va institui tratamentul simptomatic corespunzător.

Nu există date care să sugereze că există un risc special privind acest tip de reacții pentru anumite categorii de pacienți. Totuși, Copaxone se va administra cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiace. Acești pacienți vor fi atenți supravegheați pe durata tratamentului.

Au fost rareori raportate convulsii și/sau reacții de hipersensibilitate grave (reacții anafilactoide) sau alergice.

Pot apărea rareori reacții de hipersensibilitate grave (de exemplu bronhospasm, anafilaxie sau urticarie). Dacă reacțiile sunt severe, se va institui un tratament adecvat și se va întrerupe administrarea Copaxone .

Au fost detectați anticorpi anti-acetat de glatiramer în plasma pacienților care au utilizat un tratament cronic cu Copaxone. Valorile maxime ale titrurilor de anticorpi au fost atinse după 3-4 luni de

tratament, apoi valorile titrurilor de anticorpi s-au diminuat și s-au stabilizat la o valoare puțin mai ridicată decât cea de bază.

Nu există date care să sugereze că acești anticorpi anti-acetat de glatiramer sunt neutralizanți sau că formarea lor afectează eficacitatea clinică a Copaxone.

La pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizată funcția renală, pe parcursul tratamentului cu Copaxone. Deși nu s-a evidențiat depunerea glomerulară a complexelor imune, nu poate fi exclusă această posibilitate.

Au fost raportate cazuri rare de leziuni hepatice severe (inclusiv hepatită cu icter, insuficiență hepatică și, în cazuri izolate, transplant de ficat). Leziunile hepatice au apărut în interval de zile până la ani după inițierea tratamentului cu Copaxone. Majoritatea cazurilor de leziuni hepatice severe s-au remis odată cu încetarea tratamentului. În unele cazuri, aceste reacții au apărut în prezența consumului excesiv de alcool, leziunilor hepatice existente sau în antecedente și utilizării altor medicamente potențial hepatotoxice. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru depistarea semnelor de leziuni hepatice și instruiți să solicite asistență medicală imediată în caz de apariție a simptomelor de leziuni hepatice. În cazul unei leziuni hepatice semnificative clinic, trebuie luată în considerare oprirea administrării Copaxone.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au evaluat complet interacțiunile între Copaxone și alte medicamente.

Nu există date disponibile privind interacțiunea cu interferonul beta.

S-a observat o incidență crescută a reacțiilor la locul injectării la pacienții tratați concomitent cu Copaxone și corticosteroizi.

Studiile *in vitro* sugerează că acetatul de glatiramer se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, dar nu este dislocat de pe acestea de către fenitoină sau carbamazepină și nici nu dislocă fenitoina sau carbamazepina de la nivelul proteinelor plasmatiche. Teoretic, Copaxone are proprietatea de a afecta distribuția substanțelor legate de proteine, de aceea, administrarea concomitentă a acestora trebuie monitorizată atent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Datele existente privind femeile gravide nu indică toxicitate malformativă sau toxicitate fetoneonatală la Copaxone 20 mg/ml. Datele privind utilizarea Copaxone 40 mg/ml sunt în concordanță cu aceste constatări. Până în prezent, nu există informații relevante provenite din studii epidemiologice. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Copaxone în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt.

Alăptare

Proprietățile fizico-chimice și absorbția orală scăzută sugerează că expunerea nou-născuților/sugarilor la acetat de glatiramer prin laptele matern uman este neglijabilă. Un studiu retrospectiv non-intervențional la 60 de sugari alăptați ai mamelor expuse la acetat de glatiramer, comparativ cu 60 de sugari alăptați ai mamelor care nu au fost expuse la nicio terapie de modificare a bolii și datele limitate de după punerea pe piață la om nu au arătat efecte negative ale acetatului de glatiramer.

Copaxone poate fi utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea datelor privind siguranța administrării Copaxone au fost acumulate din studiul utilizând Copaxone 20 mg/ml, administrat sub formă de injecție subcutanată, o dată pe zi. Această secțiune prezintă datele privind siguranța acumulate din patru studii clinice, placebo controlate, efectuate cu Copaxone 20 mg/ml, administrat o dată pe zi și dintr-un studiu clinic, placebo controlat, efectuat cu Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână.

Nu a fost efectuată o comparație directă privind siguranța între Copaxone 20 mg/ml (administrat zilnic) și Copaxone 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână), în cadrul aceluiași studiu clinic.

Copaxone 20 mg/ml (administrat o dată pe zi)

În toate studiile clinice efectuate cu Copaxone 20 mg/ml, cele mai frecvente reacții adverse observate și raportate de majoritatea pacienților tratați cu Copaxone, au fost reacțiile locale la locul injectării. În studiile controlate, procentul pacienților care au raportat aceste reacții, cel puțin o dată, a fost mai mare în grupul de tratament cu Copaxone 20 mg/ml (70%) față de cel din grupul la care s-a administrat placebo (37%). Cele mai frecvente, reacții la locul injectării raportate la pacienții tratați cu Copaxone 20 mg/ml comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, au fost: eritem, durere, indurație, prurit, edem, inflamație și hipersensibilitate.

Au fost descrise reacții imediate post-injecție care constau în cel puțin unul sau mai multe din următoarele simptome: vasodilație (eritem facial tranzitoriu), dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.4). Acest tip de reacție poate să apară la câteva minute de la injectarea Copaxone. Cel puțin unul dintre simptomele acestui tip de reacție a fost raportat cel puțin o dată de 31% dintre pacienții tratați cu Copaxone 20 mg/ml față de 13% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse identificate din studiile clinice și experiența după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos. Datele din studiile clinice au fost obținute din patru studii clinice pilot, dublu-orb, placebo controlate, care au inclus în total 512 pacienți tratați cu Copaxone 20 mg/ml și 509 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 36 luni. Trei studii au fost efectuate pentru indicația de scleroză multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune (SMRR) și au inclus 269 pacienți tratați cu Copaxone 20 mg/ml și 271 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 35 luni. Al patrulea studiu a fost efectuat la pacienți care au prezentat un prim episod clinic și au fost considerați ca având risc crescut de apariție a sclerozei multiple clinic definite și a inclus 243 pacienți tratați cu Copaxone 20 mg/ml și 238 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 36 luni.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10,000 și <1/1,000)	Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecții, gripă	Bronșită, gastroenterită, herpes simplex, otită medie, rinită, abcese dentare, candidoză vaginală*	Abcese, celulită, furuncule, zona zoster, pielonefrită		
Tumori benigne, maligne și nespecifice (inclusiv chisturi și polipi)		Tumori benigne cutanate, neoplazii	Neoplazii cutanate		

Tulburări hematologice și limfatice		Limfadenopatie*	Leucocitoză, leucopenie, splenomegalie, trombocitopenie , morfologie anormală a limfocitelor		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			
Tulburări endocrine			Gușă, hipertiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, creștere ponderală*	Intoleranță la alcool etilic, gută, hiperlipidemie, cantitate crescută de sodiu în sânge, cantitate scăzută de feritină serică		
Tulburări psihice	Anxietate*, depresie	Nervozitate	Vise anormale, confuzie, stare euforică, halucinații, ostilitate, manie, tulburări de personalitate, tentativă de suicid		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie, hipertonie, migrenă, tulburări de vorbire, sincopă, tremor*	Sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, convulsii, disgrafie, dislexie, distonie, tulburări motorii, mioclonie, nevrită, blocaj neuromuscular, nistagmus, paralizie, pareză a nervului peronier, stupoare, scotoame		
Tulburări oculare		Diplopie, tulburări oculare*	Cataractă, leziune a corneei, xerooftalmie, hemoragie oculară, ptoză palpebrală,		

			midriază, atrofie oculară		
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări acustice			
Tulburări cardiace		Palpitații*, tahicardie*	Extrasistole, bradicardie sinusală, tahicardie paroxistica		
Tulburări vasculare	Vasodilatație *		Varice		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Tuse, rinită sezonieră	Apnee, , epistaxis, hiperventilație, laringospasm, afecțiuni pulmonare, senzație de sufocare		
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Tulburări anorectale, constipație, carii dentare, dispepsie, disfagie, incontinență fecală, vărsături*	Colită, polipi la nivelul colonului, enterocolită, eructații, ulcer esofagian, parodontită, hemoragie rectală, hipertrofie a glandelor salivare		
Tulburări hepato-biliare		Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice	Colelitiază, hepatomegalie,	Hepatită toxică, Leziuni hepatice	Insuficiență hepatică [#]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	Echimoze, hiperhidroză, prurit, afecțiuni cutanate*, urticarie	Angioedem, dermatită de contact, eritem nodular, noduli subcutanați		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, durere de spate*	Durere la nivelul gâtului	Artrită, bursită, durere în flanc, atrofie musculară, artroză		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Micțiuni imperioasă, polakiurie, retenție urinară	Hematurie, nefrolitiază, tulburări ale tractului urinar, anomalii urinare		
Tulburări ale sistemului reproducător și sânului			Mărirea de volum a sânilor, disfuncție erectilă, prolaps al organelor pelvine, priapism,		

			afecțiuni ale prostatei, frotiuri cervicale anormale, afecțiuni testiculare, hemoragie vaginală, tulburări vulvo-vaginale		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, durere toracică*, reacții la locul injectării*§, durere*	Frisoane*, edem facial*, atrofie la locul injectării*, reacții locale*, edeme periferice, edem, febră	Chisturi, stare asemănătoare celei de mahmureală, hipotermie, reacție imediată după injectare, inflamație, necroză la locul injectării, afecțiuni ale mucoaselor		
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale			Sindrom post-vaccinare		

*Incidență mai mare cu peste 2% (>2/100) la grupul tratat cu Copaxone față de cel la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse fără simbolul * prezintă o diferență de incidență între grupuri mai mică sau egală cu 2%.

§ Termenul “Reacții la locul injectării” (diferite tipuri) cuprinde toate evenimentele adverse ce apar la locul injectării, cu excepția atrofiei la locul injectării și a necrozei la locul injectării, care sunt prezentate separat în tabel.

* Sunt incluși termeni care descriu lipoatrofia localizată la locul injectării.

Au fost raportate puține cazuri cu transplant de ficat.

În cel de-al patrulea studiu menționat mai sus, perioada placebo controlată a fost urmată de o fază de tratament în regim deschis. În timpul perioadei de urmărire de până la 5 ani a tratamentului în regim deschis, nu a fost observată nicio modificare a profilului de risc al Copaxone 20 mg/ml.

Au fost raportate reacții anafilactoide rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) la pacienți cu SM tratați cu Copaxone în cadrul unor studii clinice deschise și din supravegherea de după punerea pe piață a Copaxone.

Copaxone 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână)

Siguranța administrării Copaxone 40 mg/ml a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic, dublu-orb, placebo controlat, efectuat la pacienți diagnosticați cu SMRR, care a inclus în total 943 pacienți tratați cu Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână și 461 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de 12 luni.

În general, reacțiile adverse la medicament observate la pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână au fost cele deja cunoscute și descrise pentru Copaxone 20 mg/ml, administrat zilnic. În mod deosebit, reacțiile adverse la locul injectării (RLI) și reacțiile imediate post-injectare (RPI) au fost raportate cu o frecvență mai mică pentru Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână decât pentru Copaxone 20 mg/ml, administrat zilnic (RLI 35,5% vs. 70%, respectiv RPI 7,8% vs. 31%).

Reacțiile adverse la locul injectării au fost raportate de către 36% dintre pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml, comparativ cu 5% dintre pacienții tratați cu placebo. Reacțiile imediate post-injectare au fost raportate de către 8% dintre pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml, comparativ cu 2% dintre pacienții tratați cu placebo.

S-au raportat câteva reacții adverse specifice:

- Au fost raportate reacții anafilactoide rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) la pacienți cu SM tratați cu Copaxone 20 mg/ml în cadrul unor studii clinice deschise și din supravegherea de după punerea pe piață. Au fost raportate de către 0,3% dintre pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml (Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$).
- Nu a fost raportată necroză la locul injectării.
- Eritemul cutanat și durerea la nivelul extremităților, reacții adverse ce nu au fost descrise pentru Copaxone 20 mg/ml, au fost raportate fiecare de către 2,1% dintre pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml (Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$).
- Afectarea hepatică determinată de medicament și hepatita toxică au fost raportate fiecare de către un pacient (0,1%) tratat cu Copaxone 40 mg/ml (Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu Copaxone (până la 300 mg acetat de glatiramer). Aceste cazuri nu au fost asociate cu alte reacții adverse decât cele menționate la punctul 4.8.

Management

În caz de supradozaj, pacienții vor fi monitorizați și se va institui un tratament adecvat, simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, alte imunostimulante, codul ATC: L03AX13.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care acetatul de glatiramer își exercită efectele terapeutice în formele recurente de SM nu a fost complet elucidat, dar se presupune că implică modularea proceselor imunitare. Studiile efectuate la animale și la pacienții cu SM sugerează că acetatul de glatiramer acționează asupra celulelor imune înăscute, incluzând monocite, celule dendritice și celule B care, la rândul lor, modulează funcțiile adaptive ale celulelor B și T care induc secreția de citokină antiinflamatorie și de reglementare. Nu se cunoaște dacă efectul terapeutic este mediat de efectele celulare descrise mai sus, deoarece fiziopatologia SM este înțeleasă doar parțial.

Eficacitate și siguranța clinică

Scleroza multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune

Dovezile care susțin eficacitatea administrării Copaxone 40 mg/ml, administrat sub formă de injecție subcutanată de trei ori pe săptămână în scăderea frecvenței episoadelor de recădere provin dintr-un studiu clinic, placebo controlat, cu durata de 12 luni.

Într-un studiu clinic pivot, scleroza multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune a fost caracterizată fie prin cel puțin un episod documentat de recădere în ultimele 12 luni, fie prin cel puțin două episoade documentate de recădere în ultimele 24 luni, fie prin cel puțin un episod documentat de recădere în ultimele 12-24 luni, cu criteriul suplimentar că pacienții trebuiau să prezinte la examenul RMN cel puțin o leziune evidențiată cu gadolinium T1 în ultimele 12 luni. Obiectivul primar a fost numărul total de episoade confirmate de recădere. Rezultatele RMN secundare includ număr total de leziuni T2 noi/volumul leziunilor T2 și numărul total de leziuni T1 pe RMN ponderată, ambele măsurate în lunile 6-12.

Un total de 1404 pacienți au fost randomizați într-un raport de 2:1 fie cu Copaxone 40 mg/ml (n=943), fie cu placebo (n=461). Ambele grupuri de tratament au fost comparabile din punct de vedere al datelor demografice de bază, caracteristicilor bolii SM și parametrilor RMN. Pacienții au avut o medie de 2 episoade de recădere în ultimii 2 ani înainte de screening.

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână, au prezentat reduceri însemnate și semnificative statistic ale obiectivelor de măsurare primar și secundar, acestea fiind în concordanță cu efectul tratamentului cu Copaxone 20 mg/ml, administrat zilnic.

Tabelul de mai jos prezintă valorile obiectivelor de măsurare primar și secundar la populația cu intenție de tratament:

Măsurarea obiectivului	Estimările medii ajustate		Valoarea p
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Rata anuală de recidivă (RRA)	0,331	0,505	p<0,0001
Diferența absolută a riscului* (Interval de încredere 95%)	-0,174 [-0,2841 până la -0,0639]		
Număr total de leziuni T2 noi/volumul leziunilor T2 în lunile 6-12	3,650	5,592	p<0,0001
Rata procentuală** (Interval de încredere 95%)	0,653 [0,546 până la 0,780]		
Număr total de leziuni T1 pe RMN ponderată în lunile 6-12	0,905	1,639	p<0,0001
Rata procentuală** (Interval de încredere 95%)	0,552 [0,436 până la 0,699]		

* Diferența absolută a riscului este definită ca diferența dintre media ajustată a ratei anuale de recidivă (RRA) pentru Copaxone 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână și media ajustată a ratei anuale de recidivă (RRA) pentru placebo.

** Rata procentuală este definită ca procent dintre valorile medii ajustate pentru acetatul de glatiramet 40 mg, administrat de trei ori pe săptămână și valorile medii ajustate pentru placebo.

Nu a fost efectuată o comparație directă privind siguranța între Copaxone 20 mg/ml (administrat zilnic) și Copaxone 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână), în cadrul aceluiași studiu clinic.

Copaxone 40 mg/ml: Proporția pacienților cu progresie de dizabilitate confirmată la 3 luni (CDP) a reprezentat un obiectiv experimental în cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo (GALA) de 12 luni. CDP la 3 luni a fost experimentată de 3% și 3,5% dintre pacienții tratați cu placebo și respectiv cu Copaxone (raportul de probabilitate OR [Î 95%]: 1,182 [0,661,2,117](p=0,5726)). Timpul de 6 luni pentru CDP a reprezentat un obiectiv experimental, inclusiv în extensia deschisă a studiului (până

la 7 ani). Rata de risc (HR) [Î 95%] pentru intenția de a trata cohorta, comparând grupul inițial de administrare Copaxone cu grupul inițial întârziat, a fost de 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

În prezent, Copaxone nu este utilizat la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară sau secundară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică la pacienți. Datele *in vitro* și datele limitate obținute de la voluntari sănătoși demonstrează faptul că după administrarea subcutanată a acetatului de glatiramer, substanța activă este absorbită rapid și o mare parte din doză este rapid degradată în fragmente mai mici, chiar la nivelul țesutului subcutanat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice din studii convenționale de siguranță farmacologică, teste de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogenic, toxicitate asupra funcției de reproducere nu au pus în evidență risc special pentru om, în afara informațiilor incluse deja în alte capitole ale RCP-ului. Din cauza insuficienței datelor de farmacocinetică la om, nu a putut fi stabilită corespondența dintre expunerea la om față de expunerea la animale.

Depunerea de complexe imune la nivelul glomerulilor renali a fost raportată doar la un număr mic de șobolani și maimuțe cărora li s-a administrat tratament cel puțin 6 luni. Într-un studiu de 2 ani la șobolan nu a fost observat niciun caz de depunere de complexe imune la nivelul glomerulilor renali.

S-a raportat apariția de reacții anafilactice după administrarea la animale sensibilizate (cobai sau șoarece). Nu este cunoscută relevanța acestor date la om.

La animale, reacțiile de toxicitate la locul de injectare după administrări repetate au fost frecvent întâlnite.

La șobolan, a fost observată o scădere ușoară, dar semnificativă, a creșterii în greutatea corporală a descendenților născuți de femelele tratate în timpul sarcinii și pe parcursul alăptării, cu doze subcutanate ≥ 6 mg /kg /zi (de 2,83 ori doza maximă zilnică recomandată la om, pentru un adult de 60 kg raportat la mg/m^2) comparativ cu grupul de control. Nu s-au observat alte efecte semnificative asupra creșterii și dezvoltării comportamentale a descendenților.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Manitol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

A se păstra la frigider (2-8°C).

A nu se congela.

În cazul în care seringile preumplute nu pot fi păstrate la frigider, pot fi păstrate la temperaturi între 15°C și 25°C, pentru o singură dată, timp de până la o lună.

După această perioadă de o lună, în cazul în care seringile preumplute de Copaxone nu au fost utilizate și sunt încă în ambalajul original, trebuie depozitate în frigider (2-8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Copaxone 40/ml soluție injectabilă este disponibil într-o seringă preumplută, constând dintr-un cilindru din sticlă incoloră de tip I cu capacitatea de 1ml, cu ac, piston din plastic de culoare albastră, dop de cauciuc și protecție pentru ac.

Fiecare seringă preumplută este ambalată separat într-un ambalaj de tip blister din PVC.

Copaxone 40 mg/ml este disponibil în cutii conținând 3, 12 sau 36 seringi preumplute a câte 1 ml soluție injectabilă sau într-un ambalaj multiplu care conține 36 (3 cutii a câte 12) seringi preumplute a câte 1 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să se comercializeze.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Corp C1, parter, Biroul P30,
Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12772/2019/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării - ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023