

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copaxone, 20 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 süstel (1 ml) süstelahusega sisaldab 20 mg glatirameeratsetaati*, mis vastab 18 mg glatirameerile.

* Glatirameeratsetaat on sünteetilisest polüpeptiididest koosnev atsetaatsool, mis sisaldab nelja looduses esinevat aminohapet: L-glutaamhapet, L-alaniini, L-türosiini ja L-lüsiini, molaarse fraktsiooni vahemikes vastavalt 0,129...0,153, 0,392...0,462, 0,086...0,100 ja 0,300...0,374. Glatirameeratsetaadi keskmine molekulmass jääb vahemikku 5000...9000 daltonit. Ühtegi spetsiifilist polüpeptiidi ei saa täielikult iseloomustada, sh aminohapete järjestuse alusel, kuna aine ehitus on keerukas, kuid glatirameeratsetaadi lõplik struktuur ei ole siiski päris juhuslik.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge lahus ilma nähtavate osakesteta.

Süstelahuse pH on 5,5...7,0 ja osmolaarsus on ligikaudu 265 mOsmol/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *Sclerosis multiplex'i* (SM) ravi (oluline teave populatsioonide kohta, kus efektiivsus on kindlaks tehtud, vt lõik 5.1).

Glatirameeratsetaati ei ole näidustatud primaarselt ega sekundaarselt progresseeruva SM-iga patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Copaxone'ga tuleb alustada neuroloogi või SM-ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutel on 20 mg glatirameeratsetaati (üks süstel), manustatuna subkutaanse süstena üks kord ööpäevas.

Käesoleval ajal ei ole teada, kui kaua peab ravi kestma.

Otsus pikaajalise ravi kohta tuleb raviarstil teha individuaalkorras.

Neerukahjustus

Copaxone't ei ole eraldi uuritud neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakad

Copaxone't ei ole eraldi uuritud eakatel.

Lapsed

Glatirameeratsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Siiski viitavad piiratud avaldatud andmed sellele, et ohutusprofiil 12...18-aastastel noorukitel, kes saavad Copaxone't 20 mg subkutaanselt iga päev, on sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Copaxone kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel ei ole saadaval piisavalt informatsiooni selleks, et anda mingeid soovitusi selle kasutamiseks. Seetõttu ei tohi Copaxone't selles populatsioonis kasutada.

Manustamisviis

Copaxone't manustatakse subkutaanselt.

Patsientidele tuleb õpetada enda süstimise tehnikat. Meditsiinitöötaja peab patsienti jälgima tema esimese isesüstimise ajal ja 30 minuti jooksul pärast süstet.

Iga süste jaoks tuleb valida erinev koht, et vähendada võimalikku ärritust ja valu süstekohal. Sobivad süstekohad isesüstimisel on kõht, käsivarred, puusad ja reied.

Juhuks, kui patsiendid peaksid tahtma teha oma süste süsteseadmega, on saadaval CSYNC süsteseade. CSYNC süsteseade on automaatne süsteseade, mida tuleb kasutada Copaxone süstlitega, ja seda ei ole testitud teiste süstlitega. CSYNC süsteseadet tuleb kasutada nii, nagu on soovitatud seadme tootja poolt antud informatsioonis.

4.3 Vastunäidustused

Copaxone on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeaine (glatirameeratsetaat) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Copaxone't manustatakse ainult subkutaanselt. Copaxone't ei tohi manustada intravenoosselt ega intramuskulaarselt

Raviarst peab patsiendile selgitama, et minutite jooksul pärast Copaxone manustamist võib esineda mõni järgmistest sümptomitest: vasodilatatsioon (nahaõhetus), valu rinnus, hingamisraskus, palpitatsioonid või tahhükardia (vt lõik 4.8). Enamus nendest sümptomitest on lühiajalised ja mööduvad spontaanselt tüsistusi tekitamata. Raskete kõrvaltoimete tekkimisel peab patsient otsekohe lõpetama ravi Copaxone'ga ja võtma ühendust oma arstiga või erakorralise meditsiini osakonnaga. Arsti volitusel võib alustada sümptomaatilist ravi.

Puuduvad tõendid selle kohta, et mõnel kindlal patsientide grupil oleks nende kõrvaltoimete tekkerisk suurem. Siiski on vajalik ettevaatus Copaxone manustamisel patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud südamehaigusi. Selliseid patsiente tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida.

Krampidest ja/või anafülaktoidsetest või allergilistest reaktsioonidest on teatatud harva.

Harva võib esineda tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone (nt bronhospasm, anafülaksia või urtikaaria). Kui reaktsioonid on raskekujulised, tuleb ravi Copaxone'ga katkestada ning alustada vastava raviga.

Pikaajalist igapäevast ravi Copaxone'ga saavate patsientide vereseerumist avastati glatirameeratsetaat-reaktiivsed antikehad. Antikehade maksimaalne kontsentratsioon saavutati keskmiselt 3...4 kuud kestnud ravi järel, seejärel tase vähenes ja jäi püsima algtasemest veidi kõrgemates väärtustes.

Puuduvad tõendid selle kohta, et glatirameeratsetaat-reaktiivsed antikehad neutraliseerivad või et nende teke mõjutab Copaxone kliinilise toime tõhusust.

Neerukahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal Copaxone'ga jälgida neerufunktsiooni. Kuigi puuduvad tõendid immuunkomplekside glomerulaarsest depositsioonist patsientidel, ei saa seda võimalust välistada.

Rasket maksakahjustust (sh ikterusega kulgev hepatiit, maksapuudulikkus ja maksasiirdamise üksikjuhud) on täheldatud harva. Maksakahjustus tekkis päevade kuni aastate jooksul pärast ravi alustamist Copaxone'ga. Enamik raske maksakahjustuse juhte taandus pärast ravi peatamist. Mõnel juhul on need reaktsioonid tekkinud alkoholi liigtarbimise, olemasoleva või varem esinenud maksakahjustuse ja muude potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite kasutamise taustal. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida maksakahjustuse nähtude osas ja juhendada maksakahjustuse sümptomite tekkimise korral kohe arsti poole pöörduma. Kliiniliselt olulise maksakahjustuse korral tuleks kaaluda Copaxone kasutamise lõpetamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Copaxone koostoimeid teiste ravimitega ei ole ametlikult hinnatud.

Olemasolevate kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse vaatlused ei viita Copaxone märkimisväärsetele koostoimetele ravimeetoditega, mida sageli kasutatakse SM patsientidel, sh samaaegne kortikosteroidide kasutamine kuni 28 päeva.

In vitro uuringud viitavad sellele, et veres olev glatirameeratsetaat seondub suures osas vereplasma valkudega, kuid vastastikust väljatõrjumist fenütoiini või karbamasepiiniga ei esine. Siiski, kuna Copaxone võib teoreetiliselt mõjutada vereplasma valkudega seonduvate ravimite levikut organismis, siis tuleb selliste ravimite samaaegset kasutamist hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Olemasolevad andmed rasedate kohta näitavad, et Copaxone ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Praeguseks puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed. Ettevaatusena on parem vältida Copaxone kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Füüsikalise-keemilised omadused ja madal suukaudne imendumine viitavad sellele, et vastsündinute/imikute kokkupuude glatirameeratsetaadiga inimese rinnapiima kaudu on väga vähene. Mittesekkuv retrospektiivne uuring, milles osales 60 glatirameeratsetaadiga kokku puutunud ema rinnaga toidetavat imikut ja 60 rinnaga toidetavat imikut, kelle emad ei saanud mingit haigust modifitseerivat ravi, ja piiratud turuletulekujärgsed andmed inimeste kohta ei näidanud glatirameeratsetaadi negatiivset mõju.

Copaxone't võib imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikides kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks reaktsioonid süstekohal ja neist teatati enamikul Copaxone't saanud patsientidel. Kontrollitud uuringutes oli patsientide arv, kellel esines see reaktsioon vähemalt ühel korral, Copaxone-ravi saanute hulgas suurem (70%) kui platseebogrupid (37%). Kõige sagedasemad süstekohareaktsioonid, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal olid erüteem, valu, kudede tihkestumine, pruuritus, ödeem, põletik, ülitundlikkus ja harvad lipoatroofia ja naha nekroosi juhtumid.

Vahetult pärast süstimist on esinenud reaktsiooni, mis on seotud vähemalt ühe või mitme järgneva sümptomiga: vasodilatatsioon (nahaõhetus), valu rinnus, hingamisraskus, palpitatsioon või tahhükardia (vt lõik 4.4). See reaktsioon võib tekkida minutite jooksul pärast Copaxone süstet. Vähemalt üks sellise manustamisjärgse reaktsiooni sümptomitest esines vähemalt ühel korral 31%-l Copaxone't saanud patsientidest võrreldes 13%-ga platseebogrupis.

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse käigus tuvastatud kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis. Kliiniliste uuringute andmed pärinevad neljast kesksest topeltpimedast platseebokontrollitud kliinilisest uuringust, milles kuni 36 kuu jooksul raviti Copaxone'ga 512 patsienti ja platseeboga 509 patsienti. Kolmes uuringus osalesid ägenemiste ja remissioonidega SM-ga patsiendid, kellest 269 raviti Copaxone'ga ja 271 platseeboga kuni 35 kuu jooksul. Neljandas uuringus osalesid esimese kliinilise episoodiga patsiendid, kellel oli suur risk kliiniliselt kinnitatud SM kujunemiseks; uuring hõlmas 243 Copaxone't ja 238 platseebot saanud patsienti, keda raviti kuni 36 kuu jooksul.

| Organsüsteemi klass | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|----------------------|--|--|-------------------------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon, gripp | Bronhiit, gastroenteriit, <i>Herpes simplex</i> , keskkõrvapõletik, riniit, hamba abstsess, vaginaalne kandidiaas* | Abstsess, tselluliit, furunkel, <i>Herpes Zoster</i> , põelonefriit | | |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) | | Healoomuline naha neoplasma, neoplasma | Nahavähk | | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | Lümfadenopaatia* | Leukotsütoos, leukopeenia, splenomegalia, trombotsütopeenia, lümfotsüütide morfoloogilised kõrvalekalded | | |
| Immuunsüsteemi häired | | Ülitundlikkus | | | |
| Endokriinsüsteemi häired | | | Struuma, hüpertüreoidism | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Isutus, kehakaalu tõus* | Alkoholitalumatus, podagra, hüperlipideemia, naatriumitaseme tõus veres, ferritiinitaseme langus seerumis | | |
| Psühhiaatrilised häired | Ärevus*, depressioon | Närvilisus | Ebatavalised unenäod, segasusseisund, eufooriline meeleolu, hallutsinatsioonid, vaenulikkus, mania, isiksuse häire, suitsiidikatse | | |

| Organsüsteemi klass | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--|-------------------|--|---|-------------------------------------|--|
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Düsgeusia, hüpertoonia, migreen, kõnehäire, süinkoop, treemor* | Karpaalkanali sündroom, kognitiivsed häired, krampid, düsgraafia, düsleksia, düstoonia, motoorne düsfunktsioon, müokloonus, neuriit, neuromuskulaarne blokaad, nüstagm, paralüüs, pindluunärvi halvatus, stuupor, nägemisvälja defekt | | |
| Silma kahjustused | | Kahelinägemine, silma kahjustus* | Katarakt, sarvkesta kahjustus, silmade kuivus, silma verejooks, silmalauptoos, müdriaas, optiline atroofia | | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | Kõrva kahjustus | | | |
| Südame häired | | Palpitatsioonid*, tahhükardia* | Ekstrasüstolid, siinusbradükardia, paroksüsmaalne tahhükardia | | |
| Vaskulaarsed häired | Vasodilatatsioon* | | Veenilaiendid | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Düspnoe* | Kõha, sesoonneriniit | Apnoe, ninaverejooks, hüperventilatsioon, larüngospasm, kopsude kahjustus, lämbumistunne | | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus* | Anorektaalne häire, kõhukinnisus, hambakaaries, düspepsia, düsfaagia, roojapidamatus, oksendamine* | Koliit, käärsoole polüüp, enterokoliit, rõhitus, ösofageaalne haavand, periodontiit, rektaalne hemorraagia, süljenäärmete suurenemine | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates | Kolelitiaas, hepatomegalia | Toksiline hepatiit, maksa-kahjustus | Maksa-puudulikkus [#] |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve* | Ekhümoos, liigne higistamine, pruuritus, naha kahjustus*, | Angioödeem, kontaktdermatiit, nodoosne erüteem, nahasõlm | | |

| Organsüsteemi klass | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|---|---|--|-------------------------------|--|
| | | urtikaaria | | | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Artralgia, seljavalu* | Kaelavalu | Artriit, bursiit, küljevalu, lihasatroofia, osteoartriit | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | Kusepakitsus, pollakisuuria, kusepeetus | Hematuria, neerukivitõbi, kuseteede häired, hälve uriiniproovis | | |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | | Rindade suurenemine, erektsioonihäire, suguelundite allavaje, priapism, eesnäärme häire, muutus emakakaela limas, munandite häire, tupe verejooks, vulvovaginaalne häire | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia, valu rinnus*, süstekoha reaktsioonid*§, valu* | Külmavärinad*, näo turse*, süstekoha atroofia*, lokaalne reaktsioon*, perifeerne turse, turse, püreksia | Tsüst, pohmell, hüpotermia, vahetu süstejärgne reaktsioon, põletik, süstekoha nekroos, limaskestast kahjustus | | |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | | | Vaktsineerimisjärgne sündroom | | |

* Üle 2% kõrgem (>2/100) esinemissagedus Copaxone-ravi grupis võrreldes platseebogrupiga. Sümboliga * tähistamata kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus oli vähem kui 2% või sellega võrdne.

§ Mõiste „süsteekoha reaktsioonid“ (erinevad vormid) hõlmab kõiki süstekohas avalduvaid kõrvaltoimeid, välja arvatud süstekoha atroofia ja nekroos, mis on tabelis eraldi välja toodud.

* Hõlmab süstekoha lokaalsest lipoatroofiast tingitud nähtusid.

Teatati üksikjuhtudest, mis lõppesid maksasiirdamisega.

Eespool kirjeldatud neljandas uuringus järgnes platseebokontrolliga perioodile avatud ravifaas (vt lõik 5.1). Avatud jälgimisperioodil kestusega kuni 5 aastat ei täheldatud kõrvaltoimeid Copaxone teadaolevast riskiprofiilist.

Teated järgnevate kõrvaltoimete kohta koguti SM patsientidel, keda raviti Copaxone'ga kontrollimata kliinilistes uuringutes ja Copaxone turuletulekujärgse kogemuse põhjal: ülitundlikkusreaktsioonid (sh harva esinev anafülaksia, >1/10000, < 1/1000).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Vähestel juhtudel on teatatud Copaxone üleannustamisest (kuni 300 mg glatirameeratsetaati). Need juhud ei olnud seotud muude kõrvaltoimete tekkega, kui on nimetatud lõigus 4.8.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, teised immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX13

Toimemehhanism

Mehhanism, mille kaudu glatirameeratsetaat avaldab oma ravitoimet ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-ga patsientidele, ei ole täielikult kindlaks tehtud, kuid oletatakse, et see hõlmab immuunsüsteemi modifitseerimist. Loomkatsed ja SM patsientidega läbiviidud uuringud viitavad, et glatirameeratsetaat toimib vahetult organismi immuunrakkudesse, sh monotsüüdid, dendriitrakud ja B-rakud, mis omakorda modifitseerib B- ja T-rakkude adaptiivseid funktsioone, indutseerides põletikuvastaste ja reguleerivate tsütokiinide sekretsiooni. Ei ole teada, kas ravitoime on tingitud eespool kirjeldatud toimetest, sest SM patofüsioloogia ei ole veel täielikult välja selgitatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM

Kolmes kontrollitud uuringus raviti Copaxone'ga kokku 269 patsienti. Esimene oli kaheaastane uuring, mis hõlmas 50 patsienti (Copaxone n=25, platseebo n=25), kellel oli diagnoositud ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM tollal kehtinud standardkriteeriumide alusel ja kellel oli olnud vähemalt kaks neuroloogilise düsfunktsiooni hoogu (ägenemist) eelneva kahe aasta jooksul. Teine uuring, millesse patsiente kaasati samade kriteeriumide alusel, hõlmas 251 patsienti, keda raviti kuni 35 kuu jooksul (Copaxone n=125, platseebo n=126). Kolmas uuring kestis üheksa kuud ning hõlmas 239 patsienti (Copaxone n=119, platseebo n=120), sellesse kaasati patsiente esimesele ja teisele uuringule sarnanevate kriteeriumide alusel koos lisakriteeriumiga, et patsientidel pidi olema MRT uuringul vähemalt üks gadoliiniumiga kontrasteeruv kolle.

Copaxone kliinilistes uuringutes SM-patsientidel on näidatud märkimisväärset haigushoogude arvu vähenemist võrreldes platseeboga.

Suurimas kontrollitud uuringus vähenes haigushoogude tase 32% võrra alates 1,98-st platseebo korral kuni 1,34-ni glatirameeratsetaatravi korral.

Andmed mõjust on saadaval 103 kaheteistkümnepäevase aasta jooksul ravi Copaxone'ga saanud patsiendi kohta.

Copaxone'l on võrreldes platseeboga näidatud ka kasulikke toimeid ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i MRI parameetritele.

Copaxone 20 mg/ml: kontrollitud uuringus 9001/9001E, mis hõlmas 251 patsienti, keda jälgiti kuni 35 kuud (sh uuringu 9001 pimefaasi pikendus 9001E), oli patsientide kumulatiivne protsent, kellel tekkis 3-kuuline kinnitatud puude progressioon, platseeboravi rühmas 29,4% ja Copaxone't saanud patsientide rühmas 23,2% (p=0,199).

Puuduvad tõendid, et Copaxone-ravi avaldaks toimet haigushoogude kestusele või raskusele.

Käesoleval hetkel puuduvad tõendid Copaxone kasutamiseks primaarse või sekundaarse progresseeruva haigusega patsientidel.

SM-le viitav üksik kliiniline episood

Platseebokontrollitud uuring hõlmas 481 (Copaxone n=243, platseebo n=238) üksiku selgelt väljendunud unifokaalse neuroloogilise ilminguga patsienti, kelle MRI-s olid SM-le viitavad tunnused (T₂-kaalutud MRI kujutisel vähemalt kaks üle 6 mm diameetriga kollet ajukoos). Välistati kõik teised haigused peale SM, mis oleks võinud paremini põhjendada patsiendi nähtusid ja sümptomeid. Platseebokontrolliga perioodile järgnes avatud ravi periood. Patsiendid, kellel esinesid SM sümptomid või kes olid olnud kolm aastat sümptomitevabad, ükskõik kumb enne saabus, määrati saama ravi toimeainet sisaldava ravimiga uuringu avatud faasis veel kahe aasta jooksul, nii et ravi maksimaalne kestus ei ületanud kokku 5 aastat. 243 patsiendist, kes olid algselt juhuvaliku alusel saanud Copaxone't, jätkas avatud faasis ravi Copaxone'ga 198 patsienti. 238 patsiendist, kes olid algselt juhuvaliku alusel saanud platseebot, viidi avatud faasis Copaxone'le üle 211 patsienti.

Kuni kolm aastat kestnud platseebokontrollitud perioodi jooksul aeglustas Copaxone vastavalt Poser'i kriteeriumitele haiguse progresseerumist esimesest kliinilisest episoodist kliiniliselt kinnitatud hulgiskleroosiks (CDMS, *clinically definite multiple sclerosis*) statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral, vastav risk vähenes 45% (riskisuhe = 0,55; 95% usaldusintervall [0,40; 0,77], p=0,0005). Kliiniliselt kinnitatud CDMS kujunes 43% patsiendil platseebogrupist ja 25%-l Copaxone grupist.

Copaxone'i soodne toime platseeboga võrreldes ilmnes ka kahes teiseses MRI tulemusnäitajas, s.o uute T₂ kollete arv ja T₂ kollete maht.

Teise haigushoo kujunemise kõrge riskiga populatsiooni tuvastamiseks viidi erinevate algparameetritega patsientidel läbi *post-hoc* alagrupi analüüsid. Isikutel, kellel esines baas-MRI-l vähemalt üks gd-kontrasteeruv T₁ kolle ning 9 või rohkem T₂ kollet, kujunes 2,4 aasta jooksul kliiniliselt kinnitatud CDMS 50%-l platseeboga ravitud ja 28%-l Copaxone'ga ravitud isikutest. Kui baas-MRI-l esines 9 või enam T₂ kollet, ilmnes kliiniliselt kinnitatud CDMS 2,4 aasta jooksul 45%-l platseebot saanutest võrreldes 26% Copaxone't saanutega. Isegi nendes kõrge riskiga uuringugruppides on siiski teadmata varase Copaxone mõju haiguse pikaajalisele kulule, kuna uuringu põhieesmärgiks oli hinnata aega teise haigushooni. Igal juhul tuleb ravi kaaluda vaid kõrge riskiga patsientidel.

Platseebokontrolliga faasis täheldatud toime püsis pikaajalisel jälgimisperioodil kuni 5 aasta jooksul. Aeg progresseerumiseni e. CDMS esimese kliinilise nähuni oli pikem, kui ravi Copaxone'ga oli alustatud varem, võrreldes hilise ravi alustamisega, mida näitas riski vähenemine 41% Copaxone varajase *versus* hilise ravi korral (riskimäär = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-väärtus 0,0005). Ravi hilise alustamise rühmas oli progresseerunud haigusega isikute hulk suurem (49,6%) kui ravi varajase alustamise rühmas (32,9%).

Ajas püsivat positiivset tulemust varajase ravi kasuks võrreldes hilise raviga tõendab kogu uuringuperioodil tekkinud kahjustuste annualiseeritud arv: uute gd-kontrasteeruvate T₁ kollete arv vähenes 54% võrra (p<0,0001), uute T₂ kollete arv vähenes 42% võrra (p<0,0001) ja uute hüpointensiivsete T₁ kollete arv vähenes 52% võrra (p<0,0001). Samuti täheldati kogu uuringuperioodi jooksul varajase ravi puhul hilisega võrreldes suuremat vähenemist uute gd-kontrasteeruvate T₁ kollete arvus (vähenemine 46% võrra, p=0,001), gd-kontrasteeruvate T₁ kollete mahus (keskmine erinevus -0,06 ml, p<0,001) ning ka uute hüpointensiivsete T₁ kollete arvus (vähenemine 46% võrra, p<0,001).

Ravi varajase ja hilise alustamise kohortide võrdlemisel ei leitud viie aasta jooksul olulisi erinevusi hüpointensiivsete T₁ kollete mahus ega ka ajuatroofias. Siiski leiti, et ajuatroofia viimasel hindamisel saadud väärtused (kohandatuna raviajale) olid vähenenud varajase GA ravi kasuks (ajumahu protsentuaalse muutuse keskmine erinevus oli 0,28%, p=0,0209).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi uuringuid ei ole patsientidel läbi viidud. *In vitro* uuringute andmed ja piiratud andmed tervetelt vabatahtlikelt näitavad, et glatirameeratsetaadi subkutaansel manustamisel imendub toimeaine vabalt ja suur osa annusest laguneb juba nahaaluses koes kiirelt väiksemateks fragmentideks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele peale selle informatsiooni, mis sisaldub selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes. Farmakokineetiliste andmete vähesuse tõttu inimestel ei saa toimepiire inimeste ja loomade vahel tuvastada.

Immuunkomplekside depositsioonist neeruglomeerulites teatati vähesel arvul rottidel ja ahvidel, keda raviti vähemalt 6 kuud. 2-aastases uuringus rottidel ei täheldatud mingeid ilminguid immuunkompleksi depositsioonist neeruglomeerulites.

Teatati manustamisjärgsest anafülaksiast sensibiliseeritud loomadel (merisead või hiired). Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Toksilisus süstekohal oli sage leid pärast korduvat manustamist loomadele.

Rottidel esines kerge, kuid statistiliselt oluline kehakaalu juurdekasvu vähenemine võrreldes kontrollrühmaga nende emasloomade järglastel, kellele manustati ravimit tiinuse ja laktatsiooni ajal subkutaanselt annustes ≥ 6 mg/kg ööpäevas (ületab 2,83 korda maksimaalset inimesele soovitatavat annust 60 kg täiskasvanul mg/m² alusel). Teisi olulisi toimeid järglaste kasvamisele ja käitumuslikule arengule ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Kui süstleid ei saa hoida külmkapis, võib neid hoida temperatuuril 15°C...25°C kuni ühe kuu jooksul üks kord.

Kui Copaxone 20 mg/ml süstlid on pärast nimetatud ühekuulist perioodi veel kasutamata ning originaalpakendis, tuleb neid edasi hoida külmkapis (2°C...8°C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Copaxone süstel koosneb I tüüpi värvitust klaasist silindrist, mille külge on kinnitatud nõel, polüpropüleenist (või teise valikuna polüstüreenist) varbkolb, kummist kolvikorgist ja nõelakaitsest.

Iga süstel on eraldi PVC-blisterpakendis.

Copaxone on saadaval 7, 28 või 30 süstlit sisaldavates pakendites (igas süstlis on 1 ml süstelahust) või mitmikpakendis, mis sisaldab 90 (3 x 30) süstlit (igas süstlis on 1 ml süstelahust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

527006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.12.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2022