SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copaxone 40 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 voorgevulde spuit (1 ml) oplossing voor injectie bevat 40 mg glatirameeracetaat* overeenkomend met 36 mg glatirameer.

*Glatirameeracetaat is het acetaatzout van synthetische polipeptiden bestaande uit 4 natuurlijke aminozuren: L-glutaminezuur, L-alanine, L-tyrosine en L-lysine in molaire fracties variërend van respectievelijk 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 en 0,300-0,374. Het gemiddelde molecuulgewicht van glatirameeracetaat ligt tussen de 5.000-9.000 Dalton. Omwille van de complexiteit van zijn samenstelling, kan geen gespecificeerd polypeptide volledig gekarakteriseerd worden, inclusief in termen van aminozuursequentie, hoewel de finale samenstelling van glatirameeracetaat niet volledig willekeurig is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).
Heldere oplossing zonder zichtbare partikels.
De oplossing voor injectie heeft een pH van 5,5 – 7,0 en een osmolariteit van ongeveer 300 mOsmol/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Copaxone is geïndiceerd voor de behandeling van recidiverende vormen van multipele sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populatie waarvoor de werkzaamheid is vastgesteld).

Copaxone is niet geïndiceerd bij patiënten met de primair of secundair progressieve MS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Copaxone dient te worden gestart onder toezicht van een neuroloog of een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS.

Dosering
De aanbevolen dosering bij volwassen is 40 mg glatirameeracetaat (1 voorgevulde spuit), toegediend als subcutane injectie driemaal per week met tussenpozen van minimaal 48 uur.
Op dit moment is het onbekend hoe lang de patiënt dient te worden behandeld.
De beslissing om de behandeling langdurig voort te zetten, dient per patiënt te worden genomen door de behandelende arts.

Verminderde nierfunctie
Copaxone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten
Copaxone is niet specifiek onderzocht bij ouderen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van glatirameeracetaat bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld.
Over het gebruik van Copaxone 40 mg/ml driemaal per week (t.i.w.) bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag Copaxone 40 mg/ml t.i.w. niet gebruikt worden bij kinderen onder de 18 jaar.

Wijze van toediening
Copaxone is voor subcutaan gebruik.
De patiënten dienen instructies te krijgen met betrekking tot zelf-injectie technieken en dienen de eerste keer dat zij zichzelf injecteren en tot 30 minuten daarna onder toezicht te staan van een arts of verpleegkundige.

Voor elke injectie dient een andere plaats te worden gekozen, om de kans op irritatie of pijn op de injectieplaats te verminderen. Plaatsen waar de patiënt zichzelf kan injecteren zijn buik, arm, heup en dijbeen.

Het CSYNC-injectieapparaat is beschikbaar in het geval dat patiënten een injectieapparaat wensen te gebruiken om hun injecties uit te voeren.
Het CSYNC-apparaat is een auto-injector voor gebruik met Copaxone voorgevulde spuiten en het is niet getest met andere voorgevulde spuiten. Het CSYNC-apparaat dient te worden gebruikt zoals aangegeven in de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

4.3 Contra-indicaties

Copaxone is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Copaxone dient uitsluitend subcutaan te worden toegediend. Copaxone dient niet intraveneus (IV) of intramusculair (IM) te worden toegediend.

Glatirameeracetaat kan postinjectiereacties en anafylactische reacties veroorzaken (zie rubriek 4.8):

Postinjectiereacties

De behandelende arts dient aan de patiënt uit te leggen dat binnen enkele minuten na toediening van een Copaxone injectie de volgende verschijnselen kunnen optreden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie (zie rubriek 4.8).
De meeste van deze symptomen zijn van korte duur en verdwijnen spontaan zonder restverschijnselen. Indien er een ernstige bijwerking optreedt, dan moet de patiënt de Copaxone behandeling onmiddellijk staken en een arts raadplegen. Symptomatische behandeling kan – naar inzicht van de arts - worden ingesteld.

Er zijn geen aanwijzingen dat een bepaalde patiëntengroep een extra hoog risico heeft voor deze reacties. Desalniettemin dient men voorzichtig te zijn met toediening van Copaxone aan patiënten met reeds aanwezige cardiale stoornissen. Deze patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd.

Anafylactische reacties
Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld. Sommige tekenen en symptomen van anafylactische reacties kunnen overlappen met postinjectiereacties.
Alle patiënten die een behandeling met Copaxone krijgen en alle verzorgers dienen te worden geïnformeerd over de specifieke tekenen en symptomen van anafylactische reacties, en dat ze onmiddellijk spoedeisende medische hulp moeten inroepen als ze deze symptomen ervaren (zie rubriek 4.8).
Als een anafylactische reactie optreedt, moet de behandeling met Copaxone worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Glatirameeracetaat-reactieve antilichamen zijn aangetoond in sera van patiënten die dagelijks en chronisch behandeld werden met Copaxone. Maximale spiegels werden verkregen na gemiddelde behandelingsduur van 3-4 maanden, en namen daarna af en stabiliseerden tot een niveau nauwelijks hoger dan de uitgangsspiegel.

Er zijn geen aanwijzingen dat deze glatirameeracetaat-reactieve antilichamen neutraliserend zijn of dat de vorming ervan de klinische werkzaamheid van Copaxone beïnvloedt.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient tijdens de behandeling met Copaxone de nierfunctie te worden gecontroleerd. Hoewel er geen bewijzen zijn voor glomulaire afzetting van immuuncomplexen bij patiënten, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten.

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging (waaronder hepatitis met geelzucht, leverfalen en in geïsoleerde gevallen levertransplantatie) werden vastgesteld. Leverbeschadiging trad binnen dagen tot jaren na aanvang van de behandeling met Copaxone op. De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging verdwenen na stopzetting van de behandeling. In sommige gevallen kwamen deze bijwerkingen voor bij aanwezigheid van overmatig alcoholgebruik, bestaande of voorgeschiedenis van leverbeschadiging en gebruik van andere potentiële hepatotoxische medicatie Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van leverbeschadiging en moeten de instructie krijgen onmiddellijk medisch advies in te winnen in geval van symptomen van leverbeschadiging. In geval van klinisch significante leverbeschadiging dient het staken van Copaxone overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen Copaxone en andere geneesmiddelen zijn niet formeel geëvalueerd.

Waarnemingen van bestaande klinische proeven en post-marketing-ervaringen suggereren geen significante interacties van Copaxone met therapieën die vaak worden gebruikt bij MS-patiënten, met inbegrip van gelijktijdig gebruik van corticosteroïden gedurende maximaal 28 dagen.

In vitro onderzoek wijst erop dat glatirameeracetaat in het bloed zich sterk bindt aan plasma eiwitten, maar dat het niet wordt verdrongen door fenytoïne of carbamazepine en op zijn beurt deze stoffen niet verdringt. Desalniettemin dient gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen zorgvuldig te worden bewaakt, omdat het theoretisch mogelijk is dat Copaxone invloed heeft op de distributie van stoffen die zich binden aan eiwitten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde gevallen) geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit.

Indien klinisch noodzakelijk, kan Copaxone tijdens de zwangerschap gebruikt worden.

Borstvoeding
Vanwege de fysisch-chemische eigenschappen en de lage orale absorptie, is de blootstelling aan glatirameeracetaat waarschijnlijk verwaarloosbaar bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die met Copaxone behandeld worden. Een niet-interventioneel retrospectiefonderzoek bij 60 met moedermelk gevoede zuigelingen van met glatirameeracetaat behandelde vrouwen, vergeleken met 60 met moedermelk gevoede zuigelingen van wie de moeders aan geen enkele ziektemodificerende therapie werden blootgesteld, en beperkte post-marketinggegevens bij mensen toonden geen negatieve effecten van glatirameeracetaat aan. Copaxone kan gebruikt worden tijdens borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meeste gegevens met betrekking tot de veiligheid zijn verzameld met Copaxone 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend als subcutane injectie. In deze rubriek worden de samengevoegde veiligheidsgegevens gepresenteerd van vier placebogecontroleerde studies met Copaxone 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend, en van één placebogecontroleerde studie met Copaxone 40 mg/ml, driemaal per week toegediend.

Er is geen directe vergelijking gemaakt, in dezelfde studie, van de veiligheid van Copaxone 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en Copaxone 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Copaxone 20 mg/ml (eenmaal daags toegediend)
Bij alle klinische onderzoeken met Copaxone 20 mg/ml werden reacties op de injectieplaats als meest frequente bijwerking waargenomen en deze werden door een meerderheid van de patiënten, die Copaxone kregen toegediend, gemeld. Bij gecontroleerde studies was het aantal patiënten dat een dergelijke reactie minstens één keer meldde, hoger na behandeling met Copaxone 20 mg/ml (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in Copaxone 20 mg/ml behandelde patiënten vs. placebo behandelde patiënten: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking en overgevoeligheid.

Een zogenaamde onmiddellijke post-injectiereactie is beschreven. Dit is een reactie die gepaard gaat met ten minste één of meer van de volgende symptomen: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie (zie rubriek 4.4). Deze reactie kan binnen enkele minuten na injectie van Copaxone optreden. Eén of meer van deze symptomen van deze onmiddellijke post-injectiereactie werd ten minste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die Copaxone 20 mg/ml kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep.

Bijwerkingen die op basis van klinische studies en postmarketingervaring werden vastgesteld, worden weergegeven in onderstaande tabel. Gegevens afkomstig van klinische studies zijn verkregen uit vier belangrijke, dubbelblind, placebo-gecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met Copaxone 20 mg/dag werden behandeld en 509 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. Drie studies in relapsing-remitting MS (RRMS) includeerden in totaal 269 patiënten die met Copaxone 20 mg/dag werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 35 maanden. De vierde studie in patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS, includeerde 243 patiënten die met Copaxone 20 mg/dag werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 36 maanden.

Systeem orgaan-klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen	Griep, Infectie	Bronchitis, Gastro-enteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Tandabces, Vaginale candidiasis*	Abces, Cellulitis, Furunculosis, Herpes zoster, Pyelonefritis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma	Huid carcinoom		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfadenopathie*	Leukocytose, Leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfologie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyperthyroïdie		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie, Gewichtstoename*	Alcoholintolerantie, Jicht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumspiegel, Verlaagde serumferritinespiegel		
Psychische stoornissen	Angst*, Depressie	Nervositeit*	Abnormale dromen, Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordneigingen		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor*	Carpale tunnel syndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegingsstoornis, Spierkrampen, Neuritis, Neuromusculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuwverlamming, Stupor, Gezichtsveldstoornis		
Oogaandoeningen		Diplopie, Oogaandoening*	Cataract, Corneale laesie, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Mydriasis, Optische atrofie		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Ooraandoening			
Hartaandoeningen		Palpitaties*, Tachycardie*	Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen	Vasodilatatie*		Spataderen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Hoest, Seizoensrinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Longaandoening, Verstikkingsgevoel		

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea*	Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, Braken*	Colitis, Darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesofagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholelithiasis, Leververgroting,	Toxische hepatitis, leverbeschadiging	Leverfalen#
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag*	Bloeduitstortingen, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria	Angio-oedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huidnodule		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Rugpijn*	Nekpijn	Artritis, Bursitis, Pijn in de flanken, Spieratrofie, Osteoartritis		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Aandrang tot mictie, Pollakisurie, Urineretentie	Hematurie, Nefrolithiase, Urinewegaandoening, Urineafwijking		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Gespannen borsten, Impotentie, Bekkenverzakking, Priapisme, Prostaataandoening, Afwijking van uitstrijkje van de baarmoederhals, Testisaandoening, Vaginale bloeding, Vulvovaginale aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie, Pijn op de borst*, Reactie op de injectieplaats*§, Pijn*	Rillingen*, Oedeem in het gezicht*, Atrofie op de injectieplaats♣, Lokale reactie*, Perifeer oedeem, Oedeem, Pyrexie	Cyste, Kater gevoel, Hypothermie, Onmiddellijke Post-Injectie Reactie Ontsteking, Necrose op de injectieplaats, Slijmvliesaandoening		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Post vaccinatie syndroom		

* Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de Copaxone behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder het symbool * hebben een verschil van ≤ 2%.
§ De term “Reactie op de injectieplaats” (verschillende soorten) omvat alle bijwerkingen die plaatsvinden op de injectieplaats, uitgezonderd “Atrofie op de injectieplaats” en “Necrose op de injectieplaats”, welke apart in de tabel zijn weergegeven.
♣ Dit heeft betrekking op termen die gerelateerd zijn aan gelokaliseerde lipoatrofie op de injectieplaatsen.
Enkele gevallen zijn gemeld met levertransplantatie.

In de vierde studie die hierboven wordt vermeld, werd de placebo-gecontroleerde periode gevolgd door een open-label behandelingsfase. Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van Copaxone 20 mg/ml waargenomen tijdens de open-label follow-up periode gedurende maximaal 5 jaar.

Copaxone 40 mg/ml (driemaal per week toegediend)
De veiligheid van Copaxone 40 mg/ml is beoordeeld op basis van een dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie met RRMS-patiënten, waarin in totaal 943 patiënten werden behandeld met Copaxone 40 mg/ml driemaal per week en 461 patiënten met placebo, gedurende 12 maanden.

Over het algemeen waren de soorten bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die werden behandeld met Copaxone 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, dezelfde als de al bekende en in de productinformatie beschreven bijwerkingen voor Copaxone 20 mg/ml, dagelijks toegediend. In het bijzonder werden bijwerkingen op de injectieplaats (ISR, *adverse injection site reactions*) en direct na de injectie optredende bijwerkingen (IPIR, *immediate post-injection reactions*) met Copaxone 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, minder vaak gemeld dan met Copaxone 20 mg/ml, dagelijks toegediend (respectievelijk 35,5% vs. 70% voor ISR's en 7,8% vs. 31% voor IPIR's).

Reacties op de injectieplaats werden gemeld bij 36% van de patiënten die Copaxone 40 mg/ml kregen, vergeleken met 5% van de patiënten die placebo kregen. Direct na de injectie optredende reacties werden gemeld bij 8% van de patiënten die Copaxone 40 mg/ml kregen, vergeleken met 2% van de patiënten die placebo kregen.

Er zijn enkele specifieke bijwerkingen geregistreerd:

- Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4)..
- Er is geen necrose op de injectieplaats gemeld.
- Erytheem van de huid en pijn in de ledematen, niet beschreven in de productinformatie van Copaxone 20 mg/ml, werden elk gemeld door 2,1% van de patiënten die Copaxone 40 mg/ml kregen (Vaak: ≥1/100, <1/10).
- Door geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging en toxische hepatitis werden elk gemeld door één patiënt (0,1%) die werd behandeld met Copaxone 40 mg/ml (Soms: ≥1/1.000, <1/100).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van overdosering met Copaxone (tot 300 mg glatirameeracetaat). Deze gevallen gingen niet gepaard met bijwerkingen anders dan die worden genoemd in rubriek 4.8.

Behandeling
In geval van overdosering dienen patiënten te worden bewaakt en dient de aangewezen symptomatische en ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, andere immunostimulantia, ATC-code: L03A X13

Werkingsmechanisme
Het is niet volledig opgehelderd volgens welk werkingsmechanisme glatirameeracetaat zijn therapeutische effecten uitoefent bij relapsing MS, maar men veronderstelt dat glatirameeracetaat de immuunprocessen verandert. Onderzoek bij dieren en MS-patiënten suggereert dat glatirameeracetaat werkt op aangeboren immuuncellen waaronder monocyten, dendritische cellen en B-cellen, die op hun beurt adaptieve functies van B- en T-cellen moduleren, waarbij ze anti-inflammatoire en regulerende cytokinesecretie induceren. Of het therapeutische effect wordt gemedieerd door de cellulaire effecten is niet bekend vanwege de beperkte kennis van de pathofysiologie van MS

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Relapsing-remitting multipele sclerose
Aanwijzingen ter ondersteuning van de effectiviteit van injectie met Copaxone 40 mg/ml, driemaal per week subcutaan toegediend, in het verlagen van de frequentie van exacerbaties, zijn afkomstig van één 12 maanden durende, placebogecontroleerde studie.

In de klinische hoofdstudie werd relapsing-remitting multipele sclerose gekenmerkt door ofwel ten minste één gedocumenteerde exacerbatie in de afgelopen 12 maanden, of ten minste twee gedocumenteerde exacerbaties in de afgelopen 24 maanden, of één gedocumenteerde exacerbatie in de periode van 12 tot 24 maanden geleden met ten minste één gedocumenteerde T1 gadolinium-versterkte laesie op een MRI-opname die in de afgelopen 12 maanden is gemaakt.
De maat voor het primaire resultaat was het totale aantal bevestigde exacerbaties. Secundaire MRI-resultaten waren het cumulatieve aantal nieuwe/vergrote T2-laesies en het cumulatieve aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden, gemeten na 6 maanden en na 12 maanden.

In totaal werden 1.404 patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd voor het krijgen van Copaxone 40 mg/ml (n=943) of placebo (n=461). De twee behandelgroepen waren vergelijkbaar wat betreft hun demografische kenmerken bij baseline, MS-ziektekenmerken en MRI-parameters. De patiënten hadden in de 2 jaar voorafgaand aan screening een mediane waarde van 2,0 exacerbaties.

In vergelijking met placebo vertoonden patiënten die werden behandeld met Copaxone 40 mg/ml, driemaal per week, statistisch significante dalingen van betekenis in de maten voor de primaire en secundaire resultaten, die consistent zijn met het behandeleffect van Copaxone 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend.
In de volgende tabel worden de waarden voor de primaire en secundaire resultaten weergegeven voor de *intent-to-treat*-populatie:

Maat voor resultaat	Schatting gecorrigeerd gemiddelde		P-waarde
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Relapspercentage, omgerekend per jaar (ARR, *Annualized Relapse Rate*)	0,331	0,505	p<0,0001
Absoluut verschil in risico's* (95% betrouwbaarheidsinterval)	-0,174 (-0,2841 tot -0,0639)		
Cumulatief aantal nieuwe/vergrote T2-laesies in maand 6 en 12	3,650	5,592	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,653 (0,546 tot 0,780)		
Cumulatief aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden in maand 6 en 12	0,905	1,639	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,552 (0,436 tot 0,699)		

* Het absolute verschil in risico's (ARD, *Absolute Risk Difference*) is gedefinieerd als het verschil tussen de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor GA 40 mg t.i.w. en de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor placebo.
** De percentageverhouding (*Rate Ratio*) is gedefinieerd als de verhouding tussen de gecorrigeerde gemiddelde percentages voor GA 40 mg t.i.w. en voor placebo.

Er is geen directe vergelijking in dezelfde studie gemaakt van de verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen Copaxone 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en Copaxone 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Copaxone 40 mg/mL: Het percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden (CDP) was een verkennend eindpunt in een 12 maanden durende placebo-gecontroleerde studie (GALA). Een CDP van drie maanden werd ervaren door respectievelijk 3% en 3,5% van de met placebo en Copaxone behandelde patiënten (odds ratio, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Met inbegrip van de open-label verlenging van het onderzoek (tot 7 jaar), was de tijd tot 6-maands CDP een verkennend eindpunt. Bij vergelijking van de vroege-startgroep met de late-startgroep bedroeg de hazard ratio (HR) [95% CI] voor de intention to treat (ITT) cohort 0,892 [0,688, 1,157]. (p=0,3898). Het is in deze 12 maanden durende studie niet bewezen dat de behandeling met Copaxone een effect heeft gehad op het voortschrijden van invaliditeit of de duur van de exacerbatie.

Het is momenteel niet bewezen dat het gebruik van Copaxone bij patiënten met de primair of secundair progressieve ziekte effect heeft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies bij patiënten zijn niet uitgevoerd.
In vitro gegevens en een beperkte hoeveelheid gegevens bij gezonde vrijwilligers laten zien dat, na subcutane toediening, glatirameeracetaat gemakkelijk wordt geresorbeerd en dat een groot deel van de dosis al in het subcutane weefsel snel wordt afgebroken in kleinere fragmenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, betrekking hebbend op de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, toxiciteit met betrekking tot voortplanting, laten geen extra risico zien voor de mens, afgezien van de informatie zoals opgenomen in de overige rubrieken van deze SmPC. Door het ontbreken van farmacokinetische gegevens bij de mens, is het niet mogelijk om grenswaarden vast te stellen aan blootstelling van mens en dier.

Afzettingen van immuuncomplexen in de glomeruli van de nier werden gerapporteerd bij een klein aantal ratten en apen, die gedurende een periode van ten minste zes maanden werden behandeld. In een twee jaar durende studie bij ratten, werd geen indicatie voor afzetting van immuuncomplexen in de glomeruli van de nier waargenomen.

Anafylaxie werd gerapporteerd na toediening aan gesensibiliseerde dieren (cavia's en muizen). De relevantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend.

Toxiciteit op de injectieplaats werd regelmatig gezien na herhaalde toediening bij dieren.

Bij ratten werd bij de nakomelingen van moeders die tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van lactatie werden gedoseerd, een lichte maar statistisch significante afname van de lichaamsgewichtstoename waargenomen bij subcutane doses ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor een volwassene van 60 kg, gebaseerd op mg/m^2). in vergelijking met controle. Er werden geen andere significante effecten op de groei en gedragsontwikkeling van de nakomelingen waargenomen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6. 1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn uit compatibiliteit studies, dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Indien de voorgevulde spuiten niet in een koelkast bewaard kunnen worden, kunnen ze eenmalig bewaard worden tussen 15°C en 25°C tot maximaal één maand.

Als na deze periode van 1 maand, de Copaxone voorgevulde spuiten nog niet gebruikt zijn en nog in hun originele verpakking zitten, moeten deze weer bewaard worden in de koelkast (2°C tot 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde spuit met Copaxone 40 mg/ml oplossing voor injectie bestaat uit een kleurloze type I glazen spuitcillinder van 1 ml met ingezette naald, een blauwe polypropyleen (eventueel polystyreen) zuigerstaaf (plunjer), een rubberen plunjerstop en een naalddop.

Elke voorgevulde spuit is afzonderlijk verpakt in een PVC-blisterverpakking.

Copaxone 40 mg/ml is verkrijgbaar in verpakkingen van 3, 12 of 36 voorgevulde spuiten van 1 ml oplossing voor injectie en een multiverpakking met 36 (3 verpakkingen van 12) voorgevulde spuiten van 1 ml oplossing voor injectie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm,
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE467902

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/

VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/01/2015.
Datum van verlenging van de vergunning: 16/10/2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 10/2025.
Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 10/2025.