

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Копаксон 20 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Copaxone 20 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка (1 ml) инжекционен разтвор съдържа 20 mg глатирамеров ацетат\*, еквивалентен на 18 mg глатирамер.

\*Глатирамеровият ацетат е ацетатна сол на синтетични полипептиди, съдържащи четири естествено получавани аминокиселини: L-глутамова киселина, L-аланин, L-тирозин и L-лизин, в моларни фракции (диапазон) съответно 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 и 0,300-0,374. Средното молекулно тегло на глатирамеров ацетат варира от 5 000 до 9 000 далтона. Не може напълно да се определи последователността на аминокиселините в определен полипептид, поради неговия сложен състав, въпреки че крайният състав на глатирамеровия ацетат не е напълно произволен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър разтвор без видими частици.

Инжекционният разтвор е с pH 5,5 – 7,0 и осмоларитет около 265 mOsmol/l.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Копаксон е показан за лечение на рецидивиращи форми на множествена склероза (МС) (вж. точка 5.1 за важна информация относно популацията, при която не е установена ефикасност).

Копаксон не е показан при първична или вторична прогресираща МС.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Иницирането на лечението с Копаксон трябва да се наблюдава от невролог или от лекар с опит в лечението на МС.

#### Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни е 20 mg глатирамеров ацетат (една предварително напълнена спринцовка), приложена като подкожна инжекция веднъж дневно.

Понастоящем не е известно с каква продължителност трябва да се проведе лечението на пациента.

Решението за провеждане на продължително лечение трябва да се взема за всеки отделен пациент от лекаря, който провежда терапията.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2004 02 56
Разрешение №	67185-7 / 25-11-2004
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/



### *Бъбречно увреждане*

Копаксон не е бил специфично проучван при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 4.4).

### *Старческа възраст*

Копаксон не е проучван специално при пациенти в старческа възраст.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на глатирамеровия ацетат при деца и юноши не са установени. Въпреки това, ограничен брой публикации показват, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 18 години, провеждали лечение с 20 mg Копаксон подкожно всеки ден е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Липсва достатъчно информация за използването на Копаксон при деца на възраст под 12-годишна възраст, на базата на които да се направят препоръки за неговата употреба. Поради това, Копаксон не трябва да се използва при тази популация.

### Начин на приложение

Копаксон е предназначен за подкожно приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се самоинжектират и трябва да бъдат наблюдавани от лекар специалист при първото самоинжектиране и 30 минути след това. За всяко инжектиране трябва да се избира различно място, като така ще се намали вероятността от дразнене или болка в мястото на инжектиране. Местата за самоинжектиране включват корема, ръцете, бедрата и хълбоците.

В случай че пациентите желаят да направят инжекцията си с устройство за инжектиране е налично изделието CSYNC.

Изделието CSYNC е автоинжектор, който се използва с Копаксон предварително напълнени спринцовки и не е тестван с други предварително напълнени спринцовки. Изделието CSYNC трябва да се използва, както е препоръчано в информацията, предоставена от производителя на изделието.

### **4.3 Противопоказания**

Копаксон е противопоказан за приложение в следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество (глатирамеров ацетат) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Копаксон трябва да се прилага само подкожно. Копаксон не трябва да се прилага интрамускулно или интравенозно.

Глатирамеровият ацетат може да предизвика реакции след инжектирането, както и анафилактични реакции (вж. точка 4.8):

#### Реакции след инжектирането

Лекарят, който провежда лечението трябва да обясни на пациента, че в рамките на няколко минути след инжектирането на Копаксон е възможно да възникне реакция, свързана с поне един от следните симптоми: вазодилатация (зачервяване), болка в гърдите, диспнея, сърцебиене или тахикардия (вж. точка 4.8). Болшинството от тези реакции са краткотрайни и отзвучават спонтанно без никакви последствия. Ако се появи тежка нежелана реакция, лечението с Копаксон трябва незабавно да се прекрати и пациентът трябва да се свърже със своя лекар, който и да е друг лекар по спешна медицина. Симптоматично лечение може да бъде дадено по лична преценка на лекаря.

Няма основания да се предполага, че за някои особени групи пациенти има специален ефект или поява на тези реакции. Независимо от това е необходимо повишено внимание, когато Копаксон



се прилага при пациенти с наличие на сърдечни нарушения. Тези пациенти трябва да бъдат проследявани редовно по време на лечението.

#### Анафилактични реакции

Могат да се наблюдават анафилактични реакции малко след приложението на глатирамеров ацетат, дори месеци до години след започване на лечението (вж. точка 4.8). Има съобщения за случаи с летален изход. Някои признаци и симптоми на анафилактични реакции може да се припокриват с реакции след инжектирането.

Всички пациенти, получаващи лечение с Копаксон, и лицата, които се грижат за тях трябва да бъдат информирани за специфичните признаци и симптоми на анафилактични реакции и че трябва незабавно да потърсят спешна медицинска помощ, в случай че получат такива симптоми (вж. точка 4.8).

Ако възникне анафилактична реакция, лечението с Копаксон трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Реактивни антитела срещу глатирамеров ацетат са били открити в серуми на пациенти по време на ежедневно дългосрочно приложение на Копаксон. Максимални нива се постигат след средна продължителност на лечението от 3-4 месеца, които след това намаляват и се стабилизират до нива, малко по-високи от изходните.

Няма доказателства, че тези глатирамеров ацетат-реактивни антитела са неутрализиращи или че съществува вероятност образуването им да окаже влияние върху клиничната ефикасност на Копаксон.

При пациенти с бъбречно увреждане бъбречната функция трябва да се проследява, докато те провеждат лечение с Копаксон. Въпреки че няма доказателство за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на пациенти, тази възможност не може да се изключи.

Наблюдавани са редки случаи на тежко чернодробно увреждане (включително хепатит с жълтеница, чернодробна недостатъчност и изолирани случаи на чернодробна трансплантация). Чернодробно увреждане се проявява от дни до години след започване на терапия с Копаксон. Повечето случаи на тежко чернодробно увреждане отшумяват при прекратяване на лечението. В някои случаи тези реакции възникват при наличие на прекомерна консумация на алкохол, наличие или анамнеза за чернодробно увреждане и употреба на други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да се проследяват редовно за признаци на чернодробно увреждане и да бъдат инструктирани да потърсят спешна медицинска помощ в случай на симптоми на чернодробно увреждане. В случай на клинично значимо чернодробно увреждане, трябва да се обмисли прекратяване на Копаксон.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Взаимодействията между Копаксон и други лекарствени продукти не са официално оценявани.

От наблюденията на съществуващите клинични проучвания и от постмаркетинговия опит не се предполага наличие на някакви значими взаимодействия между Копаксон и най-често използваните лечения при пациенти с МС, включително и едновременната употреба на кортикостероиди до 28 дни.

От изследванията *in vitro* се предполага, че глатирамеровият ацетат в кръвта е свързан в голяма степен с плазмените протеини и че той не се измества от фенитоин или карбамазепин от местата за свързване, както и той не ги измества. Независимо от това, тъй като Копаксон теоретично притежава потенциал да оказва влияние върху разпределението на лекарствата, които се свързват с плазмените протеини, едновременната употреба на тези лекарствени продукти трябва да се проследява внимателно.





## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват, че глатирамеровият ацетат причинява малформации или фетална/неонатална токсичност.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ако е необходимо, може да се обмисли употребата на Копаксон по време на бременност.

### Кърмене

Физикохимичните свойства и ниската перорална абсорбция предполагат, че експозицията на глатирамеров ацетат при новородени/бебета чрез кърмата е незначителна.

Неинтервенционално, ретроспективно проучване при 60 кърмачета на майки, изложени на глатирамеров ацетат, в сравнение с 60 кърмачета на майки, които не са били подложени на никаква модифицираща заболяването терапия, както и ограничени постмаркетингови данни при хора не показват негативни ефекти на глатирамеров ацетат.

Копаксон може да се използва по време на кърмене.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във всички клинични проучвания, реакциите на мястото на инжектиране са били най-честите нежелани реакции и са съобщавани при голяма част от пациентите на лечение с Копаксон. В контролирани клинични проучвания броят на пациентите, които са съобщили за тези реакции поне веднъж е бил по-висок след приложение на Копаксон (70%), отколкото при пациентите на лечение с плацебо (37%). Най-често докладваните реакции на мястото на инжектиране от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит са били еритема, болка, индурация на мястото на инжектиране, сърбеж, оток, възпаление, свръхчувствителност и в редки случаи поява на липоатрофия и кожна некроза.

Реакция свързана с поне един или с повече от следните симптоми: вазодилатация, (зачервяване), болка в гърдите, диспнея, палпитации или тахикардия е описана като "незабавна постинжекционна реакция" (вж. точка 4.4). Тази реакция може да се появи в рамките на минути след приложението на Копаксон. Поне един компонент от тази "незабавна постинжекционна реакция" е бил съобщен поне веднъж при 31% от пациентите на лечение с Копаксон в сравнение с 13% от пациентите на лечение с плацебо.

Нежеланите реакции, установени при клинични проучвания и от постмаркетинговия опит са представени в таблицата по-долу. Данните от клинични проучвания са получени от четири пилотни, двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания с общо 512 пациенти на лечение с Копаксон и 509 пациенти на лечение с плацебо за период до 36 месеца. Три от клиничните проучвания на пристъпно-ремитентната МС (RRMS) включват общо 296 пациенти на лечение с Копаксон 20 mg/ден и 271 пациенти на лечение с плацебо за период до 35 месеца. Четвъртото клинично проучване е при пациенти, които са претърпели първи клиничен епизод и са определени като високорискова група за развитие на клинично изявена множествена склероза и включва 243 пациенти на лечение с Копаксон 20 mg/ден и 238 пациенти на лечение с плацебо за период до 36 месеца.



Системо- органичен клас (SOC)	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)
Инфекции и инфекции	инфекция, грип	бронхит, гастроентерит, херпес симплекс, среден отит, ринит, зъбен абсцес вагинална кандидоза*	абсцес, целулит, фурункул, херпес зостер, пиелонефрит		
Неоплазми - доброкачествен и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		доброкачествен на кожна неоплазма, неоплазма	кожен карцином		
Нарушения на кръвта и лимфната система		лимфадено- патия*	левкоцитоза, левкопения, спленомегалия, тромбоцитопения, променена лимфоцитна морфология		
Нарушения на имунната система		свръхчувствител- ност	анафилактична реакция		
Нарушения на ендокринната система			гуша, хипертиреозиди- зъм		
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия, увеличаване на телесното тегло*	алкохолна непоносимост, подагра, хиперлипид- емия, повишено ниво на серумния натрий, намален серумен феритин		
Психични нарушения	безпокойство*, депресия	нервност	патологични сънища, обърканост; еуфорично настроение, халюцинации, враждебност, мания, разстройство на личността, опит за самоубийство		
Нарушения на нервната система	главоболие	дисгеузия, хипертония, мигрена, разстройство на речта, синкоп, тремор*	синдром на карпалния канал, когнитивно разстройство, конвулсии, дисграфия, дислексия, дистония,		



			двигателна дисфункция, миоклонус, неврит, невро-мускулна блокада, нистагъм, парализа, перонеална парализа, ступор, дефекти на зрителното поле		
Нарушения на очите		диплопия, зрителни нарушения*	катаракта, лезия на корнеята, сухота в очите, очна хеморагия, птоза на клепача, мидриаза, атрофия на зрителния нерв		
Нарушения на ухото и лабиринта		слухови нарушения			
Сърдечни нарушения		палпитации*, тахикардия*	екстрасистоли, синусова брадикардия, пароксизмална тахикардия		
Съдови нарушения	Вазодилатация*		варикозни вени		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея*	кашлица, сезонен ринит	апнея, епистаксис, хипервентиляция, ларингоспазъм, белодробни нарушения, чувство за задух		
Стомашно-чревни нарушения	гадене*	аноректални нарушения, констипация, кариес на зъбите, диспепсия, дисфагия, инконтиненция на фекалии, повръщане*	колит, полип на колона, ентероколит, еруктации, езофагеална язва, периодонтит, хеморагия от ректума, уголемяване на слюнчените жлези		
Хепато-билиарни нарушения		патологични чернодробни функционални изследвания	холелитиаза, хепатомегалия	токсичен хепатит, чернодробно увреждане	чернодробна недостатъчност#
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив*	екхимози, хиперхидроза, пруритус, кожни лезии*, уртикария	ангиоедем, контактен дерматит, еритема нодозум, кожен възел		



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, болка в гърба*	болка във врата	артрит, бурсит, болка в слабините, мускулна атрофия, остеоартрит		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		чести позиви за уриниране, полакиурия, ретенция на урина	хематурия, нефролитиаза, нарушения на пикочните пътища, отклонения в изследванията на урината		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			уголемяване на гърдите, еректилна дисфункция, тазов пролапс, приапизъм, нарушения на простатата, абнормна цервикална цитонамазка, заболявания на тестисите, вагинално кървене, вулвовагинални нарушения		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения, болка в гърдите*, реакция на мястото на приложение* §, болка*	студени тръпки*, оток на лицето*, атрофия на мястото на инжектиране ♣, локална реакция*, периферен оток, оток*, пирексия	киста, махмурлук, хипотермия, непосредствена пост-инжекционна реакция, възпаление, некроза на мястото на приложение, лезии по лигавиците		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			постваксинален синдром		

\*Повече от 2% (>2/100) по-висока честота в групата пациенти на лечение с Копаксон, отколкото в групата, пациенти на лечение с плацебо. Нежелани реакции без символа \* са с различна честота или са по-малко от или са равни на 2%.

§ Терминът "реакция на мястото на приложение" (различни видове) обхваща всички нежелани реакции наблюдавани на мястото на приложение, с изключение на атрофия и на некроза, които са представени отделно в таблицата.

♣ Включва термини, които се отнасят до локализирана липоатрофия на мястото на приложение.

# Съобщени са няколко случая с чернодробна трансплантация.

В четвъртото изпитване, посочено по-горе, фазата на открито лечение е проследявана от плацебо-контролиран период (вж. точка 5.1). Не е наблюдавана промяна в установения рисков профил на Копаксон по време на открития период на проследяване до 5 години.





### Описание на избрани нежелани реакции

Може да възникнат анафилактични реакции малко след приложението на глатирамеров ацетат, дори месеци до години след започване на лечението (вж. точка 4.4).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Съобщени са няколко случая на предозиране с Копаксон (до 300 mg глатирамеров ацетат). Тези случаи не са свързани с каквито и да било нежелани реакции различни от тези описани в точка 4.8.

### Овладяване

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани и трябва да се проведе съответната симптоматична и поддържаща терапия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, други имуностимуланти, АТС код: L03AX13

### Механизъм на действие

Механизмът, чрез който глатирамеровият ацетат оказва терапевтичен ефект при пациенти с МС не е напълно изяснен, но се счита че включва модулиране на имунните процеси. Проучванията при животни и при пациенти с МС навеждат на мисълта, че глатирамеровият ацетат действа върху клетките на вродения имунитет, включително моноцитите, дендритните клетки и В-клетките, които от своя страна модулират адаптивни функции на В- и Т-клетките, индуциращи секреция на противовъзпалителни и регулаторни цитокини. Не е известно дали терапевтичният ефект се медира от описаните по-горе клетъчни ефекти, тъй като патофизиологията на МС е само частично изяснена.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *RRMS:*

Общо 269 пациенти са лекувани с Копаксон в три контролирани проучвания. Първото е двугодишно проучване, включващо 50 пациенти (Копаксон n=25, плацебо n=25), на които е поставена диагноза пристъпно-ремитентна МС въз основа на стандартни критерии, и които са имали поне два пристъпа на неврологична дисфункция (екзацербации) за изминалия двугодишен период. Второто проучване има същите критерии за включване и обхваща 251 пациенти лекувани за период до 35 месеца (Копаксон n=125, плацебо n=126). Третото проучване е деветмесечно изследване, включващо 239 пациенти (Копаксон n=119, плацебо n=120), като критериите за включване са сходни с тези при предните две клинични проучвания с допълнителен критерий, че пациентите е трябвало да бъдат с поне една усилена или продължителна лезия по време на скриниращия ЯМР.

В клиничните проучвания е наблюдавано, че при пациенти с МС на лечение с Копаксон намалява значимо броя на рецидивите в сравнение с тези на лечение с плацебо.





В най-голямото контролирано проучване, броят на рецидивите се е понижил с 32% - от 1,98 при пациентите на лечение с плацебо до 1,34 при пациентите на лечение с глатирамеров ацетат.

При 103 пациенти на лечение с Копаксон, има данни за експозиция в продължение на до 12 години.

Копаксон е показал също така благоприятно въздействие в по-голяма степен от плацебото върху параметрите на изследването с ЯМР, свързани с рецидивиращо-ремитираща МС.

Копаксон 20 mg/ml: В контролираното изследване 9001/9001Е, включващо 251 пациенти, които са проследявани до 35 месеца (включително в заслепена фаза 9001Е на продължение на изследването 9001), сборният процент от пациентите с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидността (CDP) е 29,4% за плацебо и 23,2% за пациентите на лечение с Копаксон ( $p=0,199$ ).

Няма доказателства, че лечението с Копаксон повлиява върху продължителността или тежестта на пристъпа.

Понастоящем няма данни за прилагане на Копаксон при пациенти с първично или вторично прогресиращо заболяване.

#### *Единично клинично събитие, насочващо към МС:*

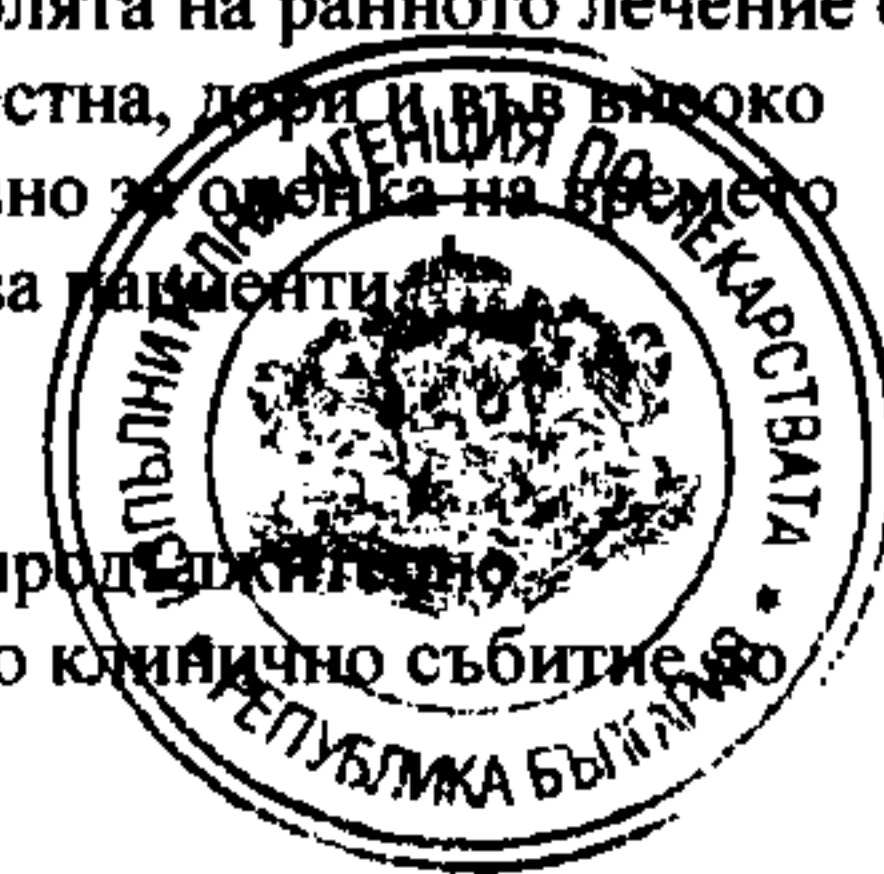
Проведено е едно плацебо контролирано клинично проучване, включващо 481 пациенти (Копаксон  $n=243$ , плацебо  $n=238$ ) с добре дефинирана единична унифокална неврологична симптоматика и резултати от ядреномагнитна резонансна томография (ЯМР), показващи голяма вероятност за МС (поне две церебрални лезии при  $T_2$  измерване над 6 mm в диаметър). Трябвало е да бъдат изключени всякакви заболявания освен МС, които биха могли по-добре да обяснят признаците и симптомите на пациента. Плацебо контролираният период е последван от открит период на лечение: пациентите, които или имат симптоми на МС или са били асимптоматични в продължение на три години (което настъпи първо) са определени за активно лекарствено лечение в открита фаза за допълнителен период от две години, с не по-голяма максимална обща продължителност на лечението от 5 години. От 243 пациенти, които са рандомизирани първоначално на Копаксон, 198 продължават лечение с Копаксон в откритата фаза. От 238 пациенти първоначално рандомизирани на плацебо, 211 преминават на лечение с Копаксон в откритата фаза.

По време на плацебо контролирания период до три години, Копаксон е забавил прогресията от първото клинично събитие до клинично изявената МС (CDMS) определена по критериите Poser статистически и клинично значимо, което кореспондира на понижаване на риска с 45% (коефициент на риска = 0,55; доверителен интервал 95% [0,40; 0,77],  $p=0,0005$ ). Процентът на пациентите, при които е настъпила CDMS е 43% за групата на лечение с плацебо и 25% за групата на лечение с Копаксон.

Благоприятният ефект на лечението с Копаксон спрямо плацебо освен това е доказан с ЯМР и при две вторични крайни цели (т.е. брой на нови  $T_2$  лезии и обем на  $T_2$  лезиите).

Направен е *post-hoc* подгрупов анализ при пациентите с различни изходни характеристики, за да се идентифицират популациите с висок риск за развитие на втори пристъп. За пациенти с поне една  $T_1$  Gd-усилена лезия, констатирана с ЯМР, и с 9 или повече  $T_2$  лезии в началото, настъпване на CDMS е доказано за 45% от подгрупата с плацебо спрямо 26% от пациентите в подгрупата получавала Копаксон в рамките на 2,4 години. Все пак, ролята на ранното лечение с Копаксон върху продължителната еволюция на заболяването е неизвестна, дори и във високо рисковите подгрупи, тъй като проучването е било предназначено главно за оценка на времето до втория епизод. Във всеки случай, лечението трябва да се обмисля за пациенти, класифицирани като високо рискови.

Ефектът, наблюдаван в плацебо-контролираната фаза се запазва при продължително проследяване за период до 5 години. Времето до прогресия от първото клинично събитие до



CDMS е удължено при по-ранното лечение с Копаксон, в сравнение със забавеното лечение, което рефлектира в намаляване на риска с 41% при по-ранното, в сравнение с по-късното лечение (коефициент на риска = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-стойност = 0,0005). Процентът на пациентите, при които заболяването прогресира в групата със забавено лечение е по-висок (49,6%), в сравнение с този на групата, провела ранно лечение (32,9%).

Последователен ефект в полза на ранното лечение спрямо забавеното във времето лечение е наблюдаван за годишния брой лезии през целия период на проучването при новите T1, усилен от Gd лезии (намаляват с 54%; p < 0,0001), новите T2 лезии (намаляват с 42%; p < 0,0001) и новите T1 лезии с по-слаб интензитет (намаляват с 52%; p < 0,0001). Ефект на намаляване в полза на ранното срещу забавеното лечение се наблюдава също и за общия брой нови T1, усилен от Gd лезии (намаляват с 46%; p = 0,001), обем на усилените от Gd T1 лезии (средна разлика от -0,06 ml; p < 0,001), както и на общия брой на нови T1 лезии с по-слаб интензитет (намаляват с 46%; p < 0,001), измервани през целия период на изследването.

Не се наблюдават значителни различия между кохортите по отношение на ранното начало и отложеното начало нито за обема на по-слабо интензивните T1 лезии, нито за мозъчната атрофия в продължение на 5 години. Въпреки това, анализ на крайното ниво на мозъчната атрофия, (адаптирано за експозиция на лечение) показва редукция в полза на ранното лечение с GA (средната разлика на процентната промяна в обема на мозъка е 0,28%, p = 0,0209).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични изследвания при пациенти не са провеждани. *In vitro* данни и ограничени данни от здрави доброволци показват, че с подкожното приложение на глатирамеров ацетат, активното вещество се абсорбира лесно и че голяма част от дозата бързо се разпада до по-малки фрагменти още в подкожната тъкан.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието извън информацията, включена в други точки на кратката характеристика на продукта. Поради липсата на фармакокинетични данни при хора, не могат да се установят границите на експозицията между хора и животни.

Отлагане на имунни комплекси в гломерулите на бъбреците е докладвано при малък брой плъхове и маймуни, третирани най-малко 6 месеца. В едно 2-годишно изследване на плъхове, не са забелязани признаци за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на бъбреците.

Докладвани са случаи на анафилаксия след приложение на глатирамеров ацетат върху сенсibiliзирани животни (морски свинчета или мишки). Значението на тези данни за хората не е известно.

Токсичността на мястото на инжектиране е честа находка след многократно приложение при животни.

При плъхове е наблюдавано лека, но статистически значима редукция в наддаването на телесното тегло на потомството, родено от майки, третирани по време на бременността и по време на кърменето, с подкожни дози  $\geq 6$  mg/kg/ден (2,83 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора за 60-килограмов възрастен, на база mg/m<sup>2</sup>) в сравнение с контрола. Не са наблюдавани други значими ефекти върху растежа на потомството и развитието на поведението.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Ако предварително напълнените спринцовки не може да бъдат съхранявани в хладилник, те може да се съхраняват на стайна температура (от 15°C до 25°C) еднократно до 1 месец.

След този едномесечен период, ако Копаксон 20 mg/ml предварително напълнени спринцовки не са били използвани и са съхранявани в оригиналната опаковка, те трябва да се съхраняват в хладилник (2°C до 8°C).

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Копаксон 20 mg/ml инжекционен разтвор се съдържа в предварително напълнена спринцовка, която се състои от стъклен цилиндър 1 ml от безцветно стъкло тип I с поставена игла, пластмасов ствол на буталото, гумен стопер на буталото и предпазител на иглата.

Всяка предварително напълнена спринцовка е опакована отделно в PVC блистер.

Копаксон 20 mg/ml се предлага в опаковки, съдържащи 7 и 28 предварително напълнени спринцовки с 1 ml инжекционен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Нидерландия



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20040256

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 май 2004 г.

Дата на последно подновяване: 08 юни 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

