

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion)

Klare Lösung ohne sichtbare Partikel

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 5,5 – 7,0 und eine Osmolalität von etwa 300 mOsmol/L.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).

Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Therapie mit Copaxone ist von einem Neurologen oder einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt zu überwachen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 40 mg Glatirameracetat (eine Fertigspritze), die dreimal wöchentlich in Abständen von mindestens 48 Stunden als subkutane Injektion verabreicht wird.

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange ein Patient behandelt werden muss.

Die Entscheidung über eine Behandlung über einen längeren Zeitraum ist individuell vom behandelnden Arzt zu treffen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Copaxone wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht näher untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Personen

Copaxone wurde bei älteren Patienten nicht näher untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat ist bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ist nicht genügend Information zur Anwendung von Copaxone 40 mg/ml subkutan verfügbar um seine Anwendung zu empfehlen; daher sollte Copaxone 40 mg/ml subkutan in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Copaxone ist zur subkutanen Anwendung.

Die Patienten sind in die Technik der Selbstinjektion einzuweisen. Bei der ersten Selbstinjektion und während der folgenden 30 Minuten müssen sie von medizinischem Fachpersonal überwacht werden. Die Injektionsstelle ist bei jeder Injektion zu wechseln, um das Risiko möglicher Irritationen oder Schmerzen an der Injektionsstelle zu verringern. Die Bereiche für eine Selbstinjektion umfassen Bauch, Arme, Hüften und Oberschenkel.

Falls die Patienten für die Injektion eine Einspritzvorrichtung verwenden wollen, steht die COPAXONE Einspritzvorrichtung zur Verfügung.

Die COPAXONE Einspritzvorrichtung ist ein Autoinjektor, der für die Verwendung mit Copaxone Injektionslösung in einer Fertigspritze zugelassen ist und nicht mit anderen Produkten geprüft wurde. Die COPAXONE Einspritzvorrichtung ist, wie in der Bedienungsanleitung des Herstellers der Einspritzvorrichtung empfohlen, anzuwenden.

4.3. Gegenanzeigen

Copaxone ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Copaxone darf ausschließlich mittels subkutaner Injektion verabreicht werden. Copaxone darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Glatirameracetat kann Post-Injektions-Reaktionen sowie anaphylaktische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8):

Post-Injektions-Reaktionen

Die Patienten sind vom behandelnden Arzt aufzuklären, dass innerhalb von Minuten nach einer Injektion mit Copaxone, Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten können: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen sind von kurzer Dauer und gehen spontan, ohne weitere Folgen zurück. Tritt eine schwere unerwünschte Reaktion auf, muss die Behandlung mit Copaxone umgehend beendet und ein Arzt oder Notarzt verständigt werden. Gemäß der Entscheidung des Arztes ist eine symptomatische Therapie einzuleiten.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bestimmte Patientengruppen hinsichtlich dieser unerwünschten Reaktionen ein erhöhtes Risiko haben. Trotzdem ist Vorsicht geboten, wenn Copaxone bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen verabreicht wird. Diese Patienten sind während der Behandlung regelmäßig zu überwachen.

Anaphylaktische Reaktionen

Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf gemeldet. Einige Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen können mit Post-Injektions-Reaktionen überlappen.

Alle Patienten, die eine Behandlung mit Copaxone erhalten, sowie deren Betreuungspersonen sind über die spezifischen Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen aufzuklären und anzuweisen, sich im Falle solcher Symptome unverzüglich an einen Notarzt zu wenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muss die Behandlung mit Copaxone abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer länger dauernden Therapie, bei welcher Copaxone täglich verabreicht wurde, wurden in den Seren der Patienten Antikörper gegen Glatirameracetat gefunden. Diese erreichten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3-4 Monaten ihre maximalen Spiegel, nahmen danach wieder ab und blieben unverändert bei einer Konzentration, die geringfügig über den Ausgangswerten lag.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Antikörper gegen Glatirameracetat neutralisierend wirken oder, dass deren Bildung die klinische Wirksamkeit von Copaxone möglicherweise beeinflusst.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Nierenfunktion während der Therapie mit Copaxone zu überwachen. Obwohl es keine Hinweise für eine glomeruläre Ablagerung von Immunkomplexen bei Patienten gibt, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden seltene Fälle eines schweren Leberschadens (einschließlich Hepatitis mit Ikterus, Leberversagen und in Einzelfällen Lebertransplantation) berichtet. Leberschäden traten Tage bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit Copaxone auf. Die meisten Fälle von schwerer Leberschädigung klangen mit dem Absetzen der Behandlung ab. In einigen Fällen traten diese Reaktionen bei den folgenden Begleitumständen auf: übermäßiger Alkoholkonsum, bestehender oder anamnestisch bekannter Leberschaden sowie die Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Medikamenten. Die Patienten sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden und angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Leberschädigung sofort einen Arzt aufzusuchen. Im Falle einer klinisch signifikanten Leberschädigung ist das Absetzen von Copaxone in Betracht zu ziehen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Copaxone und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht.

Beobachtungen aus den vorhandenen klinischen Studien sowie Erfahrungen nach der Markteinführung deuten nicht auf signifikante Wechselwirkungen von Copaxone mit anderen häufig bei MS-Patienten angewendeten Therapien hin, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden für eine Dauer von bis zu 28 Tagen.

In vitro-Untersuchungen lassen vermuten, dass Glatirameracetat in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden wird, aber dass es weder von Phenytoin oder Carbamazepin aus der Plasmaproteinbindung verdrängt wird, noch diese verdrängt. Trotzdem hat Copaxone theoretisch das Potential, die Verteilung von proteingebundenen Arzneimitteln zu beeinträchtigen und daher ist bei gleichzeitiger Gabe solcher Arzneimittel eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Falls notwendig kann eine Anwendung von Copaxone während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die geringe orale Resorption lassen darauf schließen, dass die Exposition von Neugeborenen/Säuglingen gegenüber Glatirameracetat über die menschliche Muttermilch vernachlässigbar ist.

Eine nicht-interventionelle retrospektive Studie an 60 gestillten Säuglingen von Müttern, die Glatirameracetat ausgesetzt waren, im Vergleich zu 60 gestillten Säuglingen von Müttern, die keiner krankheitsmodifizierenden Therapie ausgesetzt waren, sowie begrenzte Daten aus der Zeit nach der Markteinführung beim Menschen, zeigten keine negativen Auswirkungen von Glatirameracetat.

Copaxone kann während der Stillzeit angewendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8. Nebenwirkungen

Die meisten Sicherheitsdaten zu Copaxone wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Copaxone 20 mg/ml als einmal tägliche subkutane Injektion erhoben. In diesem Abschnitt werden die gesammelten Sicherheitsdaten aus vier placebokontrollierten Studien mit Copaxone 20 mg/ml einmal täglich und einer placebokontrollierten Studie mit Copaxone 40 mg/ml dreimal wöchentlich vorgestellt.

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Sicherheit zwischen Copaxone 20 mg/ml (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) durchgeführt.

Copaxone 20 mg/ml (einmal täglich angewendet)

In allen klinischen Studien mit Copaxone 20 mg/ml waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten Nebenwirkungen und wurden von der Mehrheit der Patienten, die Copaxone erhielten, berichtet. In kontrollierten Studien war die Zahl der Patienten, die mindestens einmal über diese Reaktionen berichteten, in der Copaxone 20 mg/ml-Gruppe höher (70 %) als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Die häufigsten lokalen Reaktionen, die häufiger bei Patienten auftraten, die mit Copaxone 20 mg/ml behandelt wurden, als bei solchen, die mit Placebo behandelt wurden, waren: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödeme, Entzündung und Überempfindlichkeit.

Unmittelbar nach der Injektion wurden Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome beschrieben: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4). Diese Reaktionen können innerhalb von Minuten nach einer Copaxone-Injektion auftreten. Es berichteten 31 % der Patienten mindestens einmal über eines oder mehrere der Symptome dieser Sofort-Reaktionen nach einer Copaxone 20 mg/ml-Injektion, gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten.

In der folgenden Tabelle sind die aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen ermittelten Nebenwirkungen aufgeführt. Die aus klinischen Studien bezogenen Daten wurden aus vier grundlegenden, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien, mit insgesamt 512 Copaxone 20 mg/Tag behandelten Patienten und 509 Placebo-behandelten Patienten, die bis zu 36 Monate lang therapiert wurden, erhoben. Drei Studien bei schubförmig remittierender MS (RRMS) umfassten insgesamt 269 Patienten, die mit Copaxone 20 mg/Tag und 271 Patienten, die mit Placebo über 35 Monate behandelt wurden. Die vierte Studie wurde an Patienten durchgeführt, die ein erstes

klinisches Ereignis durchgemacht hatten und mit einem hohen Risiko eingestuft wurden, eine klinisch definierte MS zu entwickeln. Sie umfasste 243 Patienten die mit Copaxone 20 mg/Tag und 238 Patienten die mit Placebo über bis zu 36 Monate behandelt wurden.

Systemorgan- klassen	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion, Influenza	Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, vaginale Candidiasis*	Abszess, Cellulitis, Furunkulose, Herpes zoster, Pyelonephritis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		benigne Haut- Neoplasmen, Neoplasmen	Hautkrebs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie*	Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abweichende Morphologie der Lymphozyten		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion		
Endokrine Erkrankungen			Struma, Hyperthyroidismus		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Anorexie, Gewichtszunahme*	Alkoholintoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhter Na-Spiegel im Blut, erniedrigter Serum- Ferritinspiegel		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst*, Depression	Nervosität	abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeits- störung, Suizidversuch		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, Hypertonie, Migräne, Sprachstörungen, Synkope, Tremor*	Karpaltunnel- Syndrom, kognitive Störung, Krampf, Schreibstörung, Dyslexie, Dystonie, Bewegungsstörung, Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus,		

			Paralyse, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeld- störungen		
Augen- erkrankungen		Diplopie, Funktionsstörungen der Augen*	Katarakt, Schädigung der Hornhaut, trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis des Augenlids, Mydriasis, Optikusatrophie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Funktionsstörungen der Ohren			
Herzerkrankungen		Palpitationen*, Tachykardie*	Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation*		Varizen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*	Husten, saisonale Rhinitis	Apnoe, Epistaxis, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstörung der Lunge, Erstickungsgefühl		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit*	anorektale Störungen, Verstopfung, Karies, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen*	Colitis, Colonpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageale Ulzerationen, Periodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung der Speicheldrüsen		
Leber- und Gallen- erkrankungen		Veränderung bei Leberfunktionstests	Gallensteine, Hepatomegalie, Leberschädigung, toxische Hepatitis	Toxische Hepatitis, Leberschaden	Leberversagen [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Ausschlag*	Ekchymose, starkes Schwitzen, Juckreiz, Hauterkrankungen*, Urtikaria	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie, Rücken- schmerzen*	Genickschmerzen	Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		vermehrter Harndrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Erkrankungen des Harntrakts, Harnanomalie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustvergrößerung, erektile Dysfunktion, Beckenprolaps, Priapismus, Funktionsstörungen der Prostata, abnormer Papanicolaou- Abstrich,		

			Erkrankung im Bereich der Hoden, Vaginalblutung, vulvovaginale Erkrankungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Thoraxschmerzen*, Reaktionen an der Injektionsstelle*§, Schmerz*	Schüttelfrost*, Gesichtssödem*, Atrophie an der Injektionsstelle♣, lokale Reaktionen*, periphere Ödeme, Ödeme, Fieber	Zyste, Sedierung nach der Anwendung („hang over“), Hypothermie, Reaktion unmittelbar nach der Injektion, Entzündung, Nekrose an der Injektionsstelle, Schleimhautstörungen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-Vakzinations-Syndrom		

*: Mehr als 2 % (>2/100) höhere Häufigkeit in der mit Copaxone behandelten Gruppe als in der Placebogruppe.

Nebenwirkungen ohne dem Symbol „*“ repräsentieren einen Unterschied von ≤ 2 %.

§: Der Begriff „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (verschiedene Formen) umfasst alle Nebenwirkungen die an der Injektionsstelle auftreten, außer Atrophien und Nekrosen an der Injektionsstelle, die innerhalb der Tabelle an anderer Stelle aufgelistet sind.

♣: Umfasst Bezeichnungen, die mit lokaler Lipoatrophie an der Injektionsstelle im Zusammenhang stehen.

Es wurden wenige Fälle mit Lebertransplantation gemeldet.

In der oben angeführten vierten Studie folgte auf einen Placebo-kontrollierten Zeitraum eine open-label Behandlungsphase. Während des open-label Follow-up Zeitraums von bis zu 5 Jahren wurde keine Veränderung des Risikoprofils von Copaxone 20 mg/ml beobachtet.

Copaxone 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet)

Die Sicherheit von Copaxone 40 mg/ml wurde auf Grundlage einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an RRMS-Patienten beurteilt, in deren Rahmen insgesamt 943 Patienten mit Copaxone 40 mg/ml dreimal wöchentlich und 461 Patienten mit Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden.

Im Allgemeinen entsprachen die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Copaxone 40 mg/ml dreimal wöchentlich auftraten, in ihrer Art den Nebenwirkungen, die bereits für Copaxone 20 mg/ml täglich bekannt waren und in der zugelassenen Produktinformation aufgeführt sind. Insbesondere wurden unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle (injection site reactions, ISR) und unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen (immediate post-injection reactions, IPIR) unter Behandlung mit Copaxone 40 mg/ml dreimal wöchentlich seltener berichtet als unter Behandlung mit Copaxone 20 mg/ml täglich (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 36 % der Patienten unter Copaxone 40 mg/ml gegenüber 5 % der Patienten unter Placebo berichtet. Über eine unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde bei 8 % der Patienten unter Copaxone 40 mg/ml gegenüber 2 % der Patienten unter Placebo berichtet.

Es wurden einige spezifische Nebenwirkungen beobachtet:

- Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).
- Es wurden keine Nekrosen an der Injektionsstelle gemeldet.

- Hauterytheme sowie Schmerzen in den Extremitäten, die in der zugelassenen Produktinformation zu Copaxone 20 mg/ml nicht aufgeführt sind, wurden bei jeweils 2,1 % der Patienten unter Copaxone 40 mg/ml beobachtet (häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Über arzneimittelinduzierten Leberschaden und toxische Hepatitis, bei MS-Patienten unter Copaxone 20 mg/ml im Rahmen der Arzneimittelüberwachung ebenfalls nur selten verzeichnet, wurde bei jeweils einem Patienten (0,1 %) unter Copaxone 40 mg/ml berichtet (gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung von Copaxone (bis zu 300 mg Glatirameracetat) berichtet. Diese Fälle standen mit keinen weiteren Nebenwirkungen als den im Abschnitt 4.8 angeführten im Zusammenhang.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind die Patienten zu überwachen und es ist eine entsprechende symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX13

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, auf dem die Wirkung von Glatirameracetat bei Patienten mit schubförmiger MS beruht, ist nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass dies durch eine Modulation von Immunprozessen geschieht. Studien an Tieren und MS Patienten deuten darauf hin, dass Glatirameracetat auf unreife Immunzellen, einschließlich Monocyten, dendritische Zellen und B-Zellen, wirkt, die in Folge adaptive Prozesse der B- und T-Zellen modulieren, die entzündungshemmende und regulatorische Zytokine ausschütten. Ob der therapeutische Effekt durch die oben beschriebenen zellulären Prozesse erreicht wird, ist unbekannt, da die Pathophysiologie von MS nur teilweise bekannt ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Evidenz, die für die Wirksamkeit von Copaxone 40 mg/ml als dreimal wöchentliche subkutane Injektion bei der Senkung der Schubzahl spricht, stammt aus einer 12 monatigen placebokontrollierten Studie.

Schubförmig-remittierende multiple Sklerose war in der klinischen Zulassungsstudie gekennzeichnet durch entweder mindestens einen dokumentierten Schub in den letzten 12 Monaten oder mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten 24 Monaten oder einen dokumentierten Schub innerhalb der letzten 12 und 24 Monate mit mindestens einer dokumentierten Gadolinium-anreichernden T1-Läsion in der Magnetresonanztomographie, die in den letzten 12 Monaten durchgeführt wurde. Das primäre Zielkriterium bestand in der Gesamtanzahl bestätigter Schübe. Sekundäre MRT-Zielkriterien umfassten die kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen sowie die kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern, jeweils beurteilt in den Monaten 6 und 12.

Insgesamt wurden 1.404 Patienten per Randomisierung im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit entweder Copaxone 40 mg/ml (n = 943) oder Placebo (n = 461) zugewiesen. Beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Ausgangsdaten, MS-Krankheitsmerkmale und MRT-Parameter vergleichbar. Die Patienten hatten in den 2 Jahren vor dem Screening im Median 2,0 Schübe.

Im Vergleich zu Placebo zeigten sich bei Patienten, die mit Copaxone 40 mg/ml dreimal wöchentlich behandelt wurden, bedeutende und statistisch signifikante Verminderungen der primären und sekundären Zielkriterien, die mit der Behandlungswirkung von täglich angewendetem Copaxone 20 mg/ml in Einklang stehen.

Die folgende Tabelle zeigt die Werte für die primären und sekundären Zielkriterien in der Intent-to-Treat-Population:

Zielkriterien	Adjustierte mittlere Schätzwerte		P-Wert
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Annualisierte Schubrate (Annualized relapse rate, (ARR))	0,331	0,505	p< 0,000 1
Absoluter Risikounterschied* (95 %-Konfidenzintervalle)	-0,174 [-0,2841 bis -0,0639]		
Kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen in den Monaten 6 und 12	3,650	5,592	p< 0,000 1
Rate Ratio** (95 %-Konfidenzintervalle)	0,653 [0,546 bis 0,780]		
Kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern in den Monaten 6 und 12	0,905	1,639	p< 0,000 1
Rate Ratio** (95 %-Konfidenzintervalle)	0,552 [0,436 bis 0,699]		

* Absoluter Risikounterschied ist definiert als Differenz zwischen der adjustierten mittleren ARR von GA 40 mg TIW und der adjustierten mittleren ARR von Placebo.

** Rate Ratio ist definiert als Quotient der adjustierten mittleren Raten von GA 40 mg TIW und Placebo.

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Copaxone 20 mg/ml (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) durchgeführt.

Copaxone 40 mg/ml: Der Anteil an Patienten mit bestätigter 3-Monats Verschlechterung (confirmed disability progression, CDP) war ein explorativer Endpunkt in einer 12-monatigen Placebo-kontrollierten Studie (GALA). 3-Monats CDP trat bei 3 % bzw. 3,5 % der mit Placebo- bzw. der mit Copaxone behandelten Patienten auf (odds ratio, OR [95 % CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Bei Miteinbeziehen der open-label Verlängerung der Studie (bis zu 7 Jahre) war die Zeit bis zu einer 6-Monats CDP ein explorativer Endpunkt. Die hazard ratio (HR) [95 % CI] für die intent to treat

Kohorte für den Vergleich der Gruppe mit frühem Beginn mit Copaxone und der Gruppe mit dem späteren Beginn war 0,892 [0,688, 1,157] ($p=0,3898$).

Der Nutzen von Copaxone bei Patienten mit primär oder sekundär progredienter Erkrankung wurde bislang noch nicht nachgewiesen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik bei Patienten durchgeführt. *In vitro*-Daten und begrenzte Daten von gesunden Probanden zeigen, dass subkutan verabreichtes Glatirameracetat gut resorbiert wird. Weiters wird die Dosis größtenteils bereits im subkutanen Gewebe rasch in kleinere Fragmente abgebaut.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität ergaben, neben den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation genannten Informationen, keine weiteren Hinweise auf ein spezielles Risiko für den Menschen. Aufgrund des Fehlens von pharmakokinetischen Daten beim Menschen, können keine Grenzwerte für die Exposition zwischen Mensch und Tier abgeleitet werden.

Bei einer kleinen Anzahl von Ratten und Affen, die über mindestens 6 Monate behandelt wurden, wurde über eine Einlagerung von Immunkomplexen in den Nierenglomeruli berichtet. In einer 2 Jahre dauernden Untersuchung an Ratten zeigten sich keine erkennbaren, glomerulären Ablagerungen von Immunkomplexen.

Bei sensibilisierten Tieren (Meerschweinchen oder Mäuse) wurde über Anaphylaxien nach Verabreichung berichtet. Die Bedeutung dieser Daten für den Menschen ist unbekannt.

Bei Tieren waren toxische Reaktionen an der Injektionsstelle nach wiederholter Gabe häufig.

Bei Ratten wurde im Vergleich zur Kontrolle eine kleine aber statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichtszuwachses bei Nachkommen von Muttertieren beobachtet, die während der Schwangerschaft und dem Säugen mit subkutanen Dosen von $\geq 6\text{ mg/kg/Tag}$ (das 2,83-Fache der maximal empfohlenen Tagesdosis für einen 60 kg schweren Erwachsenen, basierend auf mg/m^2) behandelt wurden. Keine anderen signifikanten Effekte bezüglich Wachstum und Verhaltensentwicklung der Nachkommen wurden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Falls eine Kühlung der Fertigspritzen nicht möglich ist, können die Fertigspritzen über einen einmaligen Zeitraum von 1 Monat zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahrt werden.

Falls nach dieser 1-monatigen Periode die Copaxone Fertigspritzen nicht benutzt wurden und noch originalverpackt sind, müssen sie für die weitere Lagerung wieder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen (optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild.

Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt.

Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3, 12 oder 36 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135998

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.02.2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.12.2019

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.