

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукт - Приложение 1

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOPAXONE® 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe

КОПАКСОН 20 mg/ml инжекционен разтвор, предварително напълнени спринцовки

Към РУ П-5141, 08.06.09
Одобрено: 37/19.05.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg глатирамеров ацетат (*glatiramer acetate*) еквивалентен на 18 mg глатирамерова база за една предварително напълнена спринцовка.

¹глатирамеровия ацетат е ацетатната сол на синтетични полипептиди, съдържащи четири съществуващи в естествен вид аминокиселини: L-глутаминова киселина, L-аланин, L-тирозин и L-лизин, в моларни съотношения вариращи от 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 и 0,300-0,374 респективно. Средното молекулно тегло на глатирамеров ацетат варира от 5 000 до 9 000 далтона.

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.
Бистър разтвор, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

КОПАКСОН е показан за лечението на пациенти, които са получили първи клинично изявен пристъп и е установено след съответната обзорна диагностика, че са с висок риск от развитие на клинично сигурна множествена склероза. (CDMS).(вж. точка 5.1).

КОПАКСОН е показан за намаляване честотата на рецидивите при амбулаторни пациенти, (т.е. които могат да ходят без помощ) с рецидивиращо-ремитираща множествена склероза (MS) (МС). В клинични проучвания това се характеризира с поне два пристъпа на неврологична дисфункция през предшестващия двугодишен период (вж. точка 5.1).

КОПАКСОН не е показан за лечение на първична или вторична прогресираща МС.

4.2. Дозировка и начин на употреба

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

Понастоящем не е известно колко дълго трябва да бъде лекуван пациентът.

Решение за провеждане на продължително лечение трябва да се вземе за всеки отделен пациент от лекаря провеждащ терапията.

Приложение в педиатрията: Деца и юноши: При деца или юноши не са провеждани проспективни, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания за фармакокинетика. Въпреки това, ограничен брой публикации показват, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 18 години, получаващи 20 mg Копаксон подкожно всеки ден, е сходен с този при възрастните пациенти.



Няма достатъчно налични данни за употребата на КОПАКСОН при деца под 12 годишна възраст, за да се направят някакви препоръки. Затова КОПАКСОН не трябва да се използва при тази популация.

Употреба при пациенти в старческа възраст: КОПАКСОН не е бил специфично проучен при хора в старческа възраст.

Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция: КОПАКСОН не е бил специфично проучен при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат обучени в техниката на самоинжектиране и трябва да бъдат наблюдавани от специалист по здравни грижи по време на първото самоинжектиране и в продължение на 30 минути след това.

Всеки ден трябва да се избират различни места за инжектиране, като така ще се намалят шансовете за някакво възпаление или болка на мястото на инжектиране. Местата за самоинжектиране включват корем, мишници, хълбоци и бедра.

4.3 Противопоказания

КОПАКСОН е противопоказан за приложение в следните случаи:

- Свръхчувствителност към глатирамеров ацетат или манитол
- Бременни жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

КОПАКСОН трябва да се прилага само подкожно. КОПАКСОН не трябва да бъде прилаган интравенозно или интрамускулно.

Започването на лечение с КОПАКСОН трябва да бъде под надзора на невролог или лекар с опит в лечението на МС.

Лекарят провеждащ лечението трябва да обясни на пациента, че в рамките на няколко минути след инжектиране на КОПАКСОН, може да се появи реакция свързана с поне един от следните симптоми: вазодилатация (зачервяване), болки в гърдния кош, диспнея, сърцебиене или тахикардия. Болшинството от тези реакции са краткотрайни и преминават спонтанно без каквито и да било последици. Ако се появи тежка нежелана лекарствена реакция, лечението с КОПАКСОН трябва незабавно да прекрати и пациентът трябва да се свърже със своя лекар или който и да е друг лекар по спешна медицина. Симптоматично лечение може да бъде започнато по лична преценка на лекаря.

Няма основания да се предполага, че за някои особени групи пациенти има специален риск от тези реакции. Независимо от това е необходима предпазливост когато КОПАКСОН се прилага на пациенти с предварително съществуващи сърдечни нарушения. Тези пациенти трябва да бъдат редовно контролирани по време на лечението.

Конвулсии и/или анафилактични или алергични реакции са докладвани рядко.

Сериозни реакции на свръхчувствителност (т.е. бронхоспазъм, анафилаксия, уртикария) могат да се появят рядко. Ако реакциите са тежки трябва да се започне съответно лечение и прилагането на КОПАКСОН да бъде прекъснато.

Реактивни антитела срещу глатирамеров ацетат са били открити в серуми на пациенти по време на ежедневно хронично приложение на КОПАКСОН. Максимални нива се постигат след средно времетраене на лечението от 3-4 месеца и оттогава нататък те намаляват и се стабилизират на равнище малко по-високо от изходното.

Няма доказателства, че тези глатирамеров ацетат-реактивни антитела са неутрализирани или че тяхното формиране има вероятност да повлиява клиничната ефикасност на КОПАКСОН.



При пациенти с бъбречни увреждания трябва да се контролира бъбречната функция, докато те се лекуват с КОПАКСОН. Въпреки, че няма доказателство за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на пациенти, тази възможност не може да бъде изключена.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия между КОПАКСОН и други лекарствени продукти не са били официално оценявани.

Няма данни за взаимодействие с интерферон бета.

Наблюдавана е повишена честота на реакциите на инжекционното място при пациенти на лечение с КОПАКСОН, получаващи едновременно кортикостероиди.

Едно *in vitro* проучване установява, че глатирамеров ацетат в кръвта се свързва в голяма степен с плазмените протеини, но, че той не е бил изместен от и самият той не е измествал фенитоин или карбамазепин. Независимо от това, тъй като КОПАКСОН има теоретически потенциал да повлиява разпределението на свързани с протеините субстанции, едновременното прилагане на такива лекарствени продукти трябва да бъде внимателно мониторирано.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Няма адекватни данни от употребата на глатирамеров ацетат при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионално/феталното развитие, раждане и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. КОПАКСОН е противопоказан по време на бременност.

Трябва да се обсъди използването на контрацептиви през периода, докато се употребява този лекарствен продукт.

Кърмене: Няма налични данни относно екскрецията на глатирамеров ацетат, негови метаболити или антитела в кърмата. Трябва да се подхожда предпазливо когато се прилага КОПАКСОН на кърмещи майки. Относителният риск и преимущества за майката и детето трябва да се вземат под внимание.

4.7. Ефект 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

При всички клинични изпитвания, реакциите в мястото на инжектирането са били най-честите нежелани лекарствени реакции и са били докладвани от болшинството пациенти, получаващи КОПАКСОН. В контролирани клинични изпитвания, броят на пациентите съобщаващи за тези реакции поне веднъж е бил по-висок след прилагане на КОПАКСОН (70%), отколкото този при плацебо (37%). Най-често докладваните реакции на инжекционното място, които са били наблюдавани много по-често при пациенти на лечение с КОПАКСОН, в сравнение с пациентите на плацебо са били еритем, болка, набъбване в мястото на инжектирането, сърбеж, оток, възпаление и свръхчувствителност.

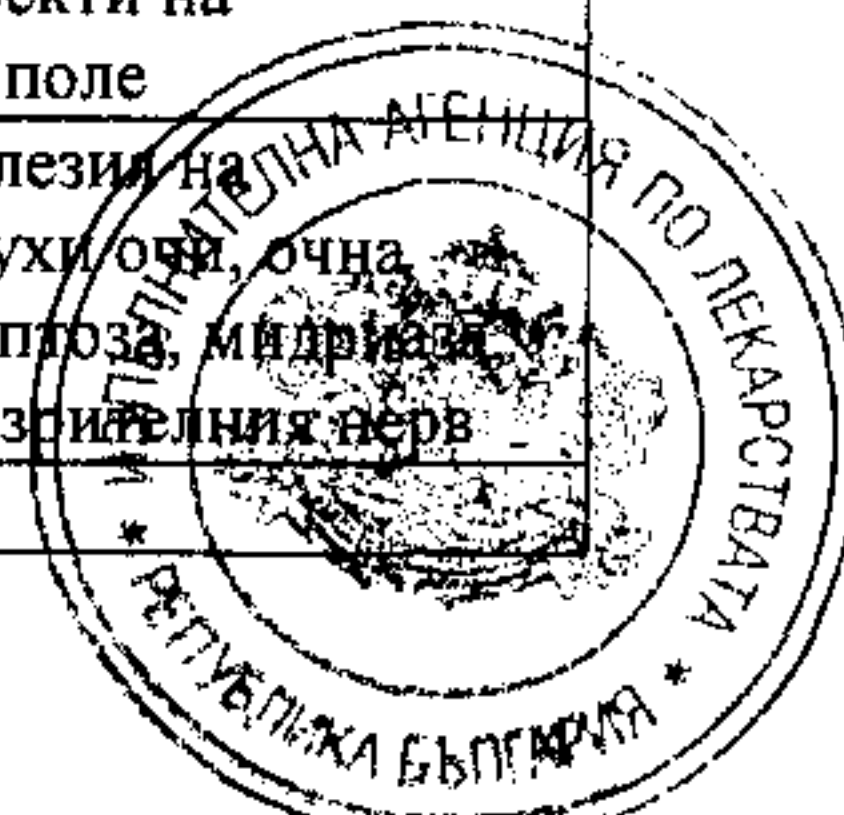
Реакция свързана с поне един или с повече от следните симптоми: вазодилатация, болки в гръдния кош, диспнея, палпитации или тахикардия е описана като "Незабавната Пост-Инжекционна Реакция". Тази реакция може да се появи в рамките на минути след приложението на КОПАКСОН. Поне един компонент от тази "Незабавна Пост-Инжекционна Реакция" е бил докладван поне веднъж от 31% от пациентите, получаващи КОПАКСОН в сравнение с 13% от пациентите, получаващи плацебо.¹

¹ Отделните компоненти на незабавната пост-инжекционна реакция са описани в таблицата с тяхната честота.



Всички нежелани лекарствени реакции, които са били докладвани по-често при лекуваните с КОПАКСОН, отколкото при болните с плацебо са представени в таблицата по-долу. Тези данни са получени от четири пилотни, двойно-слепи плацебо-контролирани клинични изпитвания с общо 512 лекувани с КОПАКСОН пациенти и 509 пациенти, на които е давано плацебо в продължение на до 36 месеца. Три от клиничните изпитвания на рецидивиращо-ремитентната МС (RRMS) са включвали общо 296 пациенти с МС на лечение с КОПАКСОН и 271 пациенти с МС с плацебо за период до 35 месеца. Четвъртото клинично проучване е било при пациенти, които са претърпели първи клиничен епизод и са били определени като високо рискова група за развиване на клинично сигурна множествена склероза, включвало 243 пациенти лекувани с КОПАКСОН и 238 пациенти получавали плацебо за период до 36 месеца

Системо-органна класификация	Много чести (>1/10)	Чести (>1/100, ≤1/10)	Нечести (>1/1 000, ≤1/100)
Инфекции и инфестации	Инфекции, Грип	Бронхит, гастроентерит, херпес симплекс, среден отит, ринит, зъбен абсцес вагинална кандидоза*	Абсцес, целулит, фурункулоза, херпес зостер, пиелонефрит
Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Доброкачествена кожна неоплазма, неоплазма	Кожен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система		лимфаденопатия*	левкоцитоза, левкопения, спленомегалия, тромбоцитопения, променена лимфоцитна морфология
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Гуша, хипертиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, увеличаване на телесното тегло*	Алкохолна непоносимост,, подагра, хиперлипидемия, повишено ниво на серумния натрий, намален серумен феритин
Психиатрични нарушения	Безпокойство*, депресия	Нервност	Патологични сънища, обърканост Еуфорично настроение, халюцинации, враждебност, мания, разстройство на личността, опит за самоубийство
Нарушения на нервната система	Главоболие	Дисгезия, хипертония, мигрена, разстройство на речта, синкоп, тремор*	Синдром на карпалния канал, когнитивно разстройство, конвулсии, дисграфия, дислексия, дистония, моторна дисфункция, Миоклонус, неврит, невромускулна блокада, нистагъм, перонеална парализа, ступор, дефекти на зрителното поле
Нарушения на окото		Диплопия, зрително разстройство*	Катаракта, лезия на корнеята, сухи очи, очна хеморагия, проза, мидриазис, атрофия на зрителния нерв
Нарушения на ухото и		Слухови нарушения	



лабиринта			
Сърдечни нарушения		Сърцебиене*, 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, респираторни нарушения
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 тестове	Холелитиаза, Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив*	Екхимози, хиперхидроза, пруритус, нарушения на кожата*, уртикария	Ангиедем, контактен дерматит, еритема нодозум, кожен възел
Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	Артралгия, болка в гърба*	Болка във врата	Артрит, Бурсит, Болка в слабините, Мускулна атрофия, Остеоартрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Спешни състояния на пикочните пътища, полакиурия, ретенция на урина	Хематурия, нефролитиаза, бъбречна болка, нарушения на пикочните пътища, отклонения в урината
Бременност, следродилен период и перинатално състояние			Аборт
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Конгестия на гърдите, еректилна дисфункция, тазов пролапс, приапизъм, нарушения на простатата, абнормна цервикална цитонамазка, заболявания на тестисите, вагинална хеморагия, 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*, оток, периферен оток*, пирексия	Киста, Махмурлук, хипотермия, възпаление, некроза на мястото на приложение, нарушение във функциите на лигавиците
Травми, инфекции и процедури			Постваксинален синдром

*Повече от 2% (>2/100) по-високо честота в групата пациенти третирани с КОПАКСОН, отколкото в групата, получавала плацебо. Нежелани реакции без символа * представляват разлика от по-малко от или равни на 2% в групата. § Терминът "Незабавна реакция на мястото на убождане" (различни видове) обхваща всички нежелани реакции, наблюдавани на мястото на убождане, с изключение на атрофия на инжекционното място и некроза на инжекционното място, които са представени отделно в таблицата.

♣ Включва термини, които се отнасят до локализирана липоатрофия на инжекционното място.



Редки (>1/10 000, <1/1 000) съобщения за анафилактични реакции са били докладвани от пациенти с МС лекувани с КОПАКСОН в неконтролирани клинични изпитвания и от пост-маркетинговия опит с КОПАКСОН.

4.9. Предозиране

Докладвани са няколко случая на предозиране с КОПАКСОН (до 80 mg глатирамеров ацетат). Тези случаи не са били свързани с каквито и да било нежелани лекарствени реакции различни от тези, споменати в т. 4.8.

Няма клиничен опит с дози по-големи от 80 mg глатирамеров ацетат.

В клинични изпитвания, дневни дози до 30 mg глатирамеров ацетат за период до 24 месеца не са били свързани с нежелани лекарствени реакции различни от тези в точка 4.8.

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: Други цитокини и имуномодулатори

АТС код: L03AX13

Механизмът (механизмите), чрез който (които) глатирамеров ацетат въздейства при пациенти с МС не е (не са) напълно изяснен(и). Счита се обаче, че той действа посредством модифициране на имунните процеси, за които напоследък има данни, че са отговорни за патогенезата на МС. Тази хипотеза се поддържа от намереното в редица изследвания, които проучват патогенезата на експерименталния алергичен енцефаломиелит (ЕАЕ), състояние индуцирано в няколко животински вида чрез имунизация срещу отделени от централната нервна система материали, съдържащи миелин и често използвано като експериментален животински модел на МС. Проучванията при животни и при пациенти с МС навеждат на мисълта, че по време на неговото прилагане се индуцират и активират в периферията глатирамер ацетат-специфични супресорни Т-клетки.

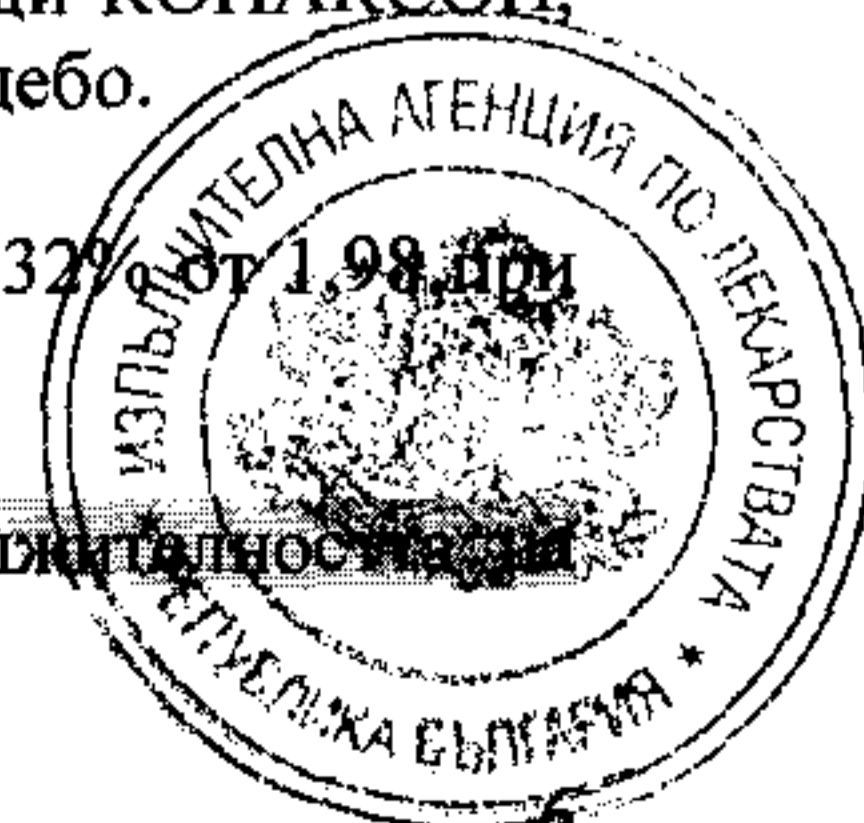
RRMS

Общо 269 пациенти са лекувани с КОПАКСОН в три контролирани изпитвания. Първото е двугодишно изпитване, включващо 50 пациента (КОПАКСОН n=25, плацебо n=25), на които е била поставена диагнозата рецидивиращо-ремитентна МС въз основа на стандартни критерии, и които са имали поне два пристъпа на неврологична дисфункция (екзацербации) за изминалия двугодишен период. Второто проучване включва 251 пациенти лекувани за период до 35 месеца (КОПАКСОН n=125, плацебо n=126). Третото проучване е деветмесечно изследване с включване на 239 пациенти (КОПАКСОН n=119, плацебо n=120), като критериите за включване са сходни с тези при предните две клинични изпитвания с допълнителен критерий, че пациентите е трябвало да бъдат с поне една усилена от гадолиний лезия по време на скринирация ЯМР.

В клиничните изпитвания е наблюдавано, че при пациентите с МС получаващи КОПАКСОН, намалява значимо броя на рецидивите в сравнение с тези при прилагане на плацебо.

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

Има налични данни при 103 пациенти лекувани с КОПАКСОН, че продължителността на лечение с лекарствения продукт може да е 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 обаче не е имал благоприятен ефект върху прогресирането на инвалидизацията при пациенти с рецидивиращо-ремитираща МС.

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

Понастоящем няма данни за прилагането на КОПАКСОН при пациенти с първично или вторично прогресиращо заболяване.

Единично клинично събитие, подсказващо МС

Проведено е едно плацебо-контролирано клинично изпитване 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 T₂ 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.

По време на плацебо-контролирания период до три години, КОПАКСОН е забавил прогресията от първото клинично събитие до клинично сигурната МС (CDMS) определена по критериите Poser в статистически и клинично значим начин, което кореспондира на понижаване на риска с 45% (относителен риск = 0,55; коефициент на доверителност 95% [0,40; 0,77], p=0,0005). Процентът на пациентите преминали в CDMS беше 43% за групата с плацебо и 25% за групата приемаща КОПАКСОН.

Благоприятният ефект на лечението с КОПАКСОН спрямо плацебо, освен това е доказан и в две вторични крайни точки с ЯМР, т.е. брой на нови T₂ лезии и обемът на T₂ лезиите.

Направен е *post-hoc* 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 T₁ Gd-усилена лезия, констатирана с ЯМР, и с 9 или повече T₂ лезии в началото, преминаването към CDMS е било доказано за 50% от подгрупата с плацебо спрямо 28% 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск за хората, базирайки се на изследвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно повтарящи се дози, репродуктивна токсичност, генотоксичност или карциногенност извън информацията включена в други точки на кратката характеристика на продукта. Поради липсата на фармакокинетични данни при хора, разлики в излагането на въздействие между човека и животните не могат да бъдат установени.



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 били забелязани признаци за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на бъбреците.

Докладвани са случаи на анафилаксия след прилагане върху сензибилизирани животни (морски свинчета или мишки). Значението на тези данни за хората не е известно.

Токсичността проявена на мястото на инжектиране е честа находка след повтарящо се прилагане при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Манитол

Вода за инжекции

6.2. Физикохимични несъвместимости

Поради липса на проучвания за съвместимост, КОПАКСОН не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, 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 могат да бъдат съхранявани в хладилник, те могат 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. Данни за опаковката

КОПАКСОН 20 mg/ml инжекционен разтвор се съдържа в предварително напълнена спринцовка, която се състои от тяло - Тип I безцветно стъкло, пластмасово бутало и гумена тапа.

Опаковки, съдържащи 7 и 28 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Обемът на разтвора в спринцовката е 1,0 ml.

6.6. Специални препоръки за употреба

Само за еднократна употреба. Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
1124 София
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040256

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ

26.05.2004 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

