

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copaxone 20 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 voorgevulde spuit (1 ml) met oplossing voor injectie bevat 20 mg glatirameeracetaat* overeenkomend met 18 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 moleculaire gewicht van glatirameeracetaat ligt tussen 5000 en 9000 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.

Heldere oplossing zonder zichtbare partikels.

De oplossing voor injectie heeft een pH van 5,5 – 7,0 en een osmolariteit van ongeveer 265 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Copaxone is geïndiceerd voor recidiverende vormen van multiple sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie i.v.m. de patiëntengroep voor wie de werkzaamheid werd 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 volwassenen is 20 mg glatirameeracetaat (1 voorgevulde spuit), toegediend als subcutane injectie eenmaal daags.

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.

Echter, een beperkt aantal gegevens uit de literatuur suggereert bij gebruik van 20 mg Copaxone subcutaan per dag, het veiligheidsprofiel bij adolescenten (12 tot 18 jaar) gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen. Over het gebruik van Copaxone bij kinderen onder de 12 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag Copaxone niet gebruikt worden bij kinderen onder de 12 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 spuit en het is niet getest met andere voorgevulde spuit. 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, palpitations 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 op 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. Bijkomende factoren die bij deze gevallen gemeld waren, zijn onder meer 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 retrospectief onderzoek 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

Bij alle klinische onderzoeken 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 (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in klinische proeven en post-marketing-ervaringen: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking, overgevoeligheid, en zeldzame gevallen van lipoatrofie en huidnecrose.

Een zogenaamde Onmiddellijke Post-Injectie Reactie 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-Injectie Reactie werd ten minste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die Copaxone kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep.

Bijwerkingen die op basis van klinische studies en postmarketingervaring zijn 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 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 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 werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 36 maanden.

Systeem orgaan-klasse	Ze er 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		
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma	Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfadenopathie*	Leukocytose, Leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfologie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyperthyroïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, Gewichtstoename *	Alcoholintolerantie, Jicht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloedsuikerspiegel, 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 tunnelsyndroom, 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		
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen		Ooraandoening			
Hartaandoeningen		Palpaties*, Tachycardie*	Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen	Vasodilatatie*		Spataderen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Hoest, Seizoensrinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Longaandoening, Verstikkingsgevoel		
Maagdarmla-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	Rash*	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		Aandrang tot	Hematurie, Nefrolithiase,		

urineweg-aandoeningen		mictie, Pollakisurie, Urineretentie	Urinewegaandoening, Urineafwijking		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gespannen borsten, Impotentie, Bekkenverzakking, Priapisme, Prostaataandoening, Afwijking van uitstrijkje van de baarmoederhals, Testisaandoening, Vaginale bloeding, Vulvovaginale aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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, Slijmvlies-aandoening		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Post-vaccinatiesyndroom		

* Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de Copaxone behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder het symbool * hebben een verschil van $\leq 2\%$.

§ 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 (zie rubriek 5.1). Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van Copaxone waargenomen tijdens de open-label follow-up periode gedurende maximaal 5 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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: antineoplastica 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 monocytën, 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 MS

In totaal zijn 269 patiënten met Copaxone behandeld in 3 gecontroleerde studies. De eerste studie duurde twee jaar en omvatte 50 patiënten (Copaxone n = 25, placebo n = 25) die werden gediagnosticeerd met relapsing-remitting multiple sclerose (MS) aan de hand van toen toegepaste standaardcriteria met ten minste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren. Aan de tweede studie met dezelfde inclusiecriteria namen 251 patiënten deel, die maximaal 35 maanden werden behandeld (Copaxone n = 125, placebo n = 126). De derde studie, waarbij de inclusiecriteria gelijk waren aan die in de eerste en tweede studie, met het toegevoegde criterium dat patiënten minimaal één gadolinium-versterkte laesie op het screening MRI moesten vertonen, was een negen maanden durende studie met 239 patiënten (Copaxone n = 119, placebo n = 120).

In klinische studies bij MS patiënten die werden behandeld met Copaxone werd een significante vermindering in het aantal recidieven waargenomen vergeleken met placebo.

In de grootste gecontroleerde studie, was het aantal recidieven met 32% teruggebracht van 1,98 bij placebo naar 1,34 bij gebruik van glatirameeracetaat.

Er zijn gegevens beschikbaar over de blootstelling van 103 patiënten die tot twaalf jaar werden behandeld met Copaxone.

Copaxone laat ook gunstige effecten zien ten opzichte van placebo op MRI parameters die relevant zijn voor relapsing-remitting MS.

Copaxone 20 mg/mL: In het gecontroleerde onderzoek 9001/9001E, waaraan 251 patiënten deelnamen, die gedurende 35 maanden werden gevolgd (inclusief een geblindeerde fase-uitbreiding 9001E van het 9001-onderzoek), bedroeg het cumulatieve percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden 29,4% voor placebo en 23,2% voor met Copaxone behandelde patiënten ($p = 0,199$).

Het is niet bewezen dat de behandeling met Copaxone een effect heeft op de duur of de ernst van het recidief.

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

Op zichzelf staand klinisch voorval dat wijst op MS

Er werd één placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd waaraan 481 patiënten deelnamen (Copaxone $n = 243$, placebo $n = 238$), bij patiënten met een goed gedefinieerd, op zichzelf staande, unifocale, neurologische manifestatie en MRI-kenmerken die in hoge mate op MS wezen (ten minste 2 cerebrale laesies met een diameter van meer dan 6 mm op de T₂-gewogen MRI). Alle aandoeningen anders dan MS die de verschijnselen en symptomen van de patiënten beter konden verklaren, moesten worden uitgesloten. De placebo-gecontroleerde periode werd gevolgd door een open-label behandeling: Patiënten die consulteerden met MS symptomen of die asymptomatisch waren gedurende 3 jaar, ongeacht wat het eerst gebeurde, werden toegewezen tot een behandeling met het actieve geneesmiddel in een open-label fase gedurende een bijkomende periode van 2 jaar, waarbij een maximale totale behandelingsduur van 5 jaar niet werd overschreden. Van de 243 patiënten die initieel gerandomiseerd werden voor Copaxone, zetten 198 patiënten de behandeling met Copaxone voort in de open-label fase. Van de 238 patiënten die initieel gerandomiseerd werden voor placebo, schakelden 211 patiënten over naar een behandeling met Copaxone in de open-label fase.

Gedurende de placebo-gecontroleerde periode die tot drie jaar duurde, vertraagde Copaxone de progressie vanaf het eerste klinische voorval tot aan klinisch definitieve multiple sclerose (CDMS) volgens de Poser-criteria, op een statistisch significante en klinisch relevante wijze, overeenkomend met een risicoreductie van 45% (Hazard Ratio = 0,55; 95% CI [0,40; 0,77], p -waarde = 0,0005). Copaxone verlengde de tijdsduur tot aan klinisch definitieve MS van 336 dagen bij placebo tot 722 dagen bij Copaxone (25^{ste} percentiel; Kaplan-Meier-schattingen). Het aantal patiënten dat klinisch definitieve MS ontwikkelde bedroeg 43% in de placebogroep en 25% in de Copaxone-groep.

Het gunstige effect van de behandeling met Copaxone werd tevens aangetoond door twee secundaire MRI eindpunten, namelijk het aantal nieuwe T₂-laesies en de omvang van de T₂-laesies.

Er werden in subgroepen *post-hoc* analyses uitgevoerd bij patiënten met verschillende kenmerken om aldus een populatie te identificeren met een hoog risico om een tweede aanval te ontwikkelen. Voor proefpersonen met baseline MRI van ten minste één T₁ Gd-versterkte laesie en 9 of meer T₂ laesies, omzetting naar CDMS was zichtbaar voor 50% van de placebogroep versus 28% van de Copaxone-groep in 2,4 jaar. Voor proefpersonen met 9 of meer T₂ laesies bij baseline, omzetting naar CDMS was zichtbaar voor 45% van de

placebogroep versus 26% van de Copaxone-groep in 2,4 jaar. De invloed van vroegtijdige behandeling met Copaxone op de lange termijnontwikkeling van de ziekte is echter niet bekend, zelfs niet voor deze subgroepen met een hoog risico, omdat het onderzoek met name gericht was op de bepaling van de tijdsduur tot aan het tweede voorval. In elk geval dient de behandeling uitsluitend overwogen te worden bij patiënten bij wie is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben.

Het effect dat werd aangetoond in de placebo-gecontroleerde fase, bleef behouden in de langetermijn-follow-up-periode gedurende maximaal 5 jaar. De progressie vanaf het eerste klinische voorval tot aan CDMS was verlengd bij een vroegere behandeling met Copaxone, in vergelijking met een latere behandeling, overeenkomend met een risicoreductie van 41% voor de vroegere versus de latere behandeling (Hazard Ratio = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-waarde=0,0005). Het percentage personen in de groep Latere Start die progressie vertoonden, was hoger (49,6%) in vergelijking met deze in de groep Vroegtijdige Start (32,9%).

Een consistent effect in de tijd ten voordele van de vroegtijdige versus de latere behandeling werd aangetoond voor het aantal laesies berekend op jaarbasis over de volledige studieperiode in nieuwe T1 Gd-versterkte laesies (verminderd met 54%; $p < 0,0001$), nieuwe T2-laesies (verminderd met 42%; $p < 0,0001$) en nieuwe T1 hypo-intense laesies (verminderd met 52%; $p < 0,0001$). Een effect in reducties ten voordele van een vroegtijdige versus een latere behandeling werd ook waargenomen voor het totaal aantal nieuwe T1 Gd-versterkte laesies (verminderd met 46%; $p = 0,001$), het volume T1 Gd-versterkte laesies (een gemiddeld verschil van -0,06 ml; $p < 0,001$), alsook het totaal aantal nieuwe T1 hypo-intense laesies (verminderd met 46%; $p < 0,001$) gemeten over de volledige studieperiode.

Er werden geen merkbare verschillen waargenomen tussen de cohorten Vroegtijdige Start en Latere start voor wat betreft het volume hypo-intense T1 laesies of cerebrale atrofie over de periode van 5 jaar. Een analyse van cerebrale atrofie bij de laatste waargenomen waarde (aangepast voor blootstelling aan de behandeling) toonde echter een reductie in het voordeel van de vroegtijdige behandeling met GA (het gemiddeld verschil van de procentuele verandering in cerebraal volume was 0,28%; $p = 0,0209$).

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/m²). 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 bij 15°C - 25°C tot maximaal één maand.

Als na deze periode van 1 maand, de Copaxone 20 mg/ml 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-oplossing voor injectie bestaat uit een kleurloze type I glazen spuitcilinder van 1 ml met ingezette naald, een zuigerstaaf (plunjer) in polypropyleen (eventueel polystyreen), een rubberen plunjerstop en een naalddop.

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

Copaxone is verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 28 of 30 voorgevulde spuiten van 1 ml oplossing voor injectie en een multiverpakking met 90 (3 verpakkingen van 30) 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

BE260881

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/03/2004

Datum van verlenging van de vergunning: 11/09/2007

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.