

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Copaxone[®], 20 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: glatiramer-acetat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sadrži 20 mg glatiramer-acetata*, što je ekvivalentno 18 mg glatiramer baze po jednom napunjenom injekcionom špricu.

* Prosečna molekulska masa smeše glatiramer-acetata je u rasponu od 5000-9000 daltona. Zbog kompleksnog sastava smeše nije moguće u potpunosti odrediti redosled aminokiselina u polipeptidnom lancu, iako finalni sastav glatiramer-acetata nije u potpunosti slučajan.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bezbojan do svetlo žuto-smeđ, bistar do slabo opalescentan bez vidljivih čestica u špricu od bezbojnog stakla sa plastičnim klipom šprica i gumenim delom klipa šprica sive boje (pH vrednost: 5,5-7,0 i osmolarnost oko 265 mOsm/L).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Copaxone je indikovano u lečenju relapsnih formi multiple skleroze (MS) (videti odeljak 5.1. za važne informacije o populaciji pacijenata kod kojih je potvrđena efikasnost).

Lek Copaxone nije indikovano za lečenje primarne ili sekundarne progresivne MS.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle je 20 mg glatiramer-acetata (jedan napunjeni injekcioni špric), primenjena kao supkutana injekcija, jednom dnevno.

Za sada nije poznato koliko dugo treba da traje lečenje pacijenta.

Odluku o dugotrajnoj terapiji mora doneti lekar koji vodi terapiju prema statusu svakog pacijenta pojedinačno.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti: Kod dece i adolescenata nisu sprovedena prospektivna, randomizovana, kontrolisana klinička ispitivanja ili farmakokinetičke studije. Međutim, ograničeni objavljeni podaci sugerišu da je bezbednosni profil kod svakodnevne supkutane primene glatiramer-acetata kod adolescenata uzrasta od 12 do 18 godina sličan onom kod odraslih.

Nema dovoljno raspoloživih informacija o upotrebi glatiramer-acetata kod dece mlađe od 12 godina, na osnovu kojih bi se mogla preporučiti njegova primena u ovoj populaciji. Stoga, glatiramer-acetat ne treba koristiti kod dece mlađe od 12 godina.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Glatiramer-acetat nije posebno ispitivan kod starijih pacijenata.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije bubrega

Glatiramer-acetat nije posebno ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.4.)

Način primene

Pacijentima treba pokazati tehniku samostalnog davanja injekcije, a medicinski nadzor je potreban prilikom prvog samostalnog davanja injekcije, kao i 30 minuta nakon toga.

Svakog dana potrebno je injekciju davati na drugom mestu kako bi se smanjila mogućnost nastanka bilo kakve iritacije ili bola na mestu davanja injekcije. Injekcije se obično daju u predelu trbuha, ruku, bokova i butina.

4.3. Kontraindikacije

Lek Copaxone je kontraindikovano kod sledećih stanja:

- Preosetljivost na glatiramer-acetat ili manitol, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Glatiramer-acetat treba primenjivati isključivo supkutano. Ne sme se davati intravenski ili intramuskularno.

Početak lečenja glatiramer-acetatom mora nadgledati neurolog ili lekar koji ima iskustva u lečenju multiple skleroze.

Lekar mora da objasni pacijentu da se u nekoliko minuta posle primene injekcije glatiramer-acetata može javiti reakcija povezana sa najmanje jednim od sledećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osećajem vrućine), bol u grudima, dispneja, palpitacije ili tahikardije. Većina ovih simptoma je kratkotrajna i spontano se povlači bez ikakvih posledica. Ukoliko dođe do pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, pacijent mora odmah da prekine terapiju glatiramer-acetatom i kontaktira svog lekara ili hitnu pomoć. Prema proceni lekara, može se započeti simptomatska terapija.

Nema dokaza koji bi upućivali da je bilo koja posebna grupa pacijenata pod posebnim rizikom od ovih reakcija. Ipak, potreban je oprez pri primeni glatiramer-acetata kod pacijenta sa postojećim srčanim poremećajima. Ovi pacijenti se moraju redovno pratiti tokom lečenja.

Retko su zabeležene konvulzije i/ili anafilaktoidne ili alergijske reakcije.

Retko se mogu javiti ozbiljne reakcije preosetljivosti (npr. bronhospazam, anafilaksa ili urtikarija). Ukoliko su reakcije teške, mora se primeniti odgovarajuće lečenje i prekinuti primena glatiramer-acetata.

Reaktivna antitela na glatiramer-acetat su otkrivena u serumu pacijenata tokom dugotrajne svakodnevne primene glatiramer-acetata. Maksimalni nivoi su postignuti posle prosečnog trajanja terapije od 3 - 4 meseca, a zatim su se smanjili i stabilizovali na nivou malo višem od početnog.

Nema podataka koji bi ukazivali da ova reaktivna antitela na glatiramer-acetat imaju neutrališuće delovanje ili da njihovo formiranje utiče na kliničku efikasnost glatiramer-acetata.

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, tokom terapije glatiramer-acetatom treba pratiti funkciju bubrega. Iako nema dokaza o deponovanju imunih kompleksa u glomerulima pacijenata, ta mogućnost se ne može isključiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije između glatiramer-acetata i drugih lekova nisu formalno procenjivane.

Podaci dobijeni iz sprovedenih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja ne ukazuju na bilo kakve značajne interakcije glatirameracetata sa lekovima koji se uobičajeno koriste kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, uključujući istovremenu primenu kortikosteroida u trajanju od 28 dana.

In vitro ispitivanja pokazuju da se glatiramer-acetat u krvi snažno vezuje za proteine plazme, ali da ga iz te veze ne istiskuju fenitoin ili karbamazepin, niti glatiramer-acetat istiskuje njih. Ipak, teorijski, zbog potencijala glatiramer-acetata da utiče na distribuciju supstanci vezanih za proteine, istovremena upotreba ovih lekova se mora pažljivo pratiti.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

U studijama na životinjama nije pokazana reproduktivna toksičnost (videti deo 5.3.)

Dosadašnje studije kod trudnica nisu pokazale pokazale malformativnu i/ili fetalnu ili neonatalnu toksičnost leka Copaxone. Do danas, nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci. Kao mera predostrožnosti, preporučuje se izbegavanje primene leka Copaxone u trudnoći, osim u slučaju kada korist za majku prevazilazi rizik za plod.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o izlučivanju glatiramer-acetata, njegovih metabolita ili antitela u humano mleko. Potreban je oprez kada se lek Copaxone primenjuje kod majki koje doje. Mora se razmotriti relativni rizik i korist za majku i dete.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu ispitivani efekti glatiramer-acetata na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U svim kliničkim studijama, reakcije na mestu davanja injekcije su bile najčešće neželjene reakcije i prijavila ih je većina pacijenata koji su primali glatiramer-acetat. U kontrolisanim studijama, procenat pacijenata koji su barem jednom prijavili te reakcije bio je veći kod onih koji su primali glatiramer-acetat (70%), nego kod onih koji su primali injekcije placeba (37%). Najčešće prijavljivane reakcije na mestu primene injekcije bile su eritem, bol, induracija, pruritus, edem, zapaljenje i preosetljivost i retko lipoatrofija i nekroza kože.

Reakcija povezana sa barem jednim ili više sledećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osećajem vrućine), bol u grudima, dispnea, palpitacije ili tahikardija, opisana je kao reakcija koja se javlja neposredno nakon primene leka (*Immediate Post-Injection Reaction*). Do te reakcije može doći unutar nekoliko minuta nakon primene injekcije glatiramer-acetata. Najmanje jedan od simptoma reakcija koja se javlja neposredno nakon primene leka prijavilo je barem jednom 31% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat, u poređenju sa 13% pacijenata koji su primali placebo.

Sve neželjene reakcije koje su češće zabeležene kod pacijenata koji su primali glatiramer-acetat u odnosu na one koji su primili placebo, nalaze se u donjoj tabeli.

Ti podaci su prikupljeni iz četiri pivotalna, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana klinička ispitivanja u kojima je učestvovalo ukupno 512 pacijenata koji su primali glatiramer-acetat i 509 pacijenata koji su primali placebo, u trajanju do 36 meseci.

Tri ispitivanja relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) obuhvatila su 269 pacijenata koji su primali glatiramer-acetat i 271 pacijenta koji su primali placebo, u trajanju do 35 meseci. Četvrto ispitivanje na pacijentima koji su imali prvu kliničku epizodu i za koje je utvrđeno da su visokorizični za razvoj klinički definitivne multiple skleroze obuhvatilo je 243 pacijenta koji su primali glatiramer-acetat i 238 pacijenata koji su primali placebo, u trajanju do 36 meseci.

Klasa organskih sistema	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Infekcije i infestacije	infekcija, grip	bronhitis, gastroenteritis, herpes simplex, otitis media, rinitis, zubni apsces, vaginalna kandidijaza*	apsces, celulitis, furunkul, herpes zoster, pijelonefritis
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		benigna neoplazma kože, neoplazma	karcinom kože
Poremećaji krvi i limfnog sistema		limfadenopatija*	leukocitoza, leukopenija, splenomegalija, trombocitopenija, abnormalna morfologija limfocita
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost	
Endokrini poremećaji			gušavost, hipertireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija, povećanje telesne mase*	alkoholna intolerancija, giht, hiperlipidemija, povišene vrednosti natrijuma u krvi, snižene vrednosti feritina u serumu
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost*, depresija	nervoza	abnormalni snovi, konfuzno stanje, euforično raspoloženje, halucinacije, neprijateljsko raspoloženje, manija, poremećaj ličnosti, pokušaj samoubistva
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	disgeuzija, hipertoniya, migrena, poremećaj govora, sinkopa,	sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaji,

		tremor*	konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motorna disfunkcija, mioklonus, neuritis, neuromuskularna blokada, nistagmus, paraliza, paraliza nerva peroneusa, stupor, defekt vidnog poja
Poremećaji oka		diplopija, poremećaj oka*	katarakta, lezija rožnjače, suvoća oka, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija
Poremećaji uha i labirinta		poremećaji uha	
Kardiološki poremećaji		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinusna bradikardija, paroksizmalna tahikardija
Vaskularni poremećaji	vazodilatacija*		proširene vene
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispnea*	kašalj, sezonski rinitis	apnea, epistaksa, hiperventilacija, laringospazam, bolest pluća, osećaj gušenja
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina*	anorektalni poremećaj, konstipacija, zubni karijes, dispepsija, disfagija, fekalna inkontinencija, povraćanje*	kolitis, polip kolona, enterokolitis, podrigivanje, ulkus ezofagusa, periodontitis, rektalno krvarenje, uvećanje pljuvačnih žlezda
Hepatobilijarni poremećaji		abnormalne vrednosti testova funkcije jetre	holelitijaza, hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	modrice, pojačano znojenje (hiperhidroza), pruritus, oboljenje kože*, urtikarija	angioedem, kontaktni dermatitis, <i>erythema nodosum</i> , čvor na koži
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima*	bol u vratu	artritis, burzitis, bol u slabini, mišićna atrofija, osteoartritis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		hitnost mokrenja, polakurija, retencija urina	hematurija, nefrolitijaza, poremećaj urinarnog trakta, abnormalnosti urina
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja			pobačaj
Poremećaji reproduktivnog sistema i			nadutost dojki, erektilna disfunkcija,

dojki			prolaps pelvisa, prijavizam, poremećaj prostate, abnormalni nalaz brisa cerviksa, poremećaj testisa, vaginalno krvarenje, vulvovaginalni poremećaj
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija, bol u grudima*, reakcije na mestu primene injekcije*§, bol*	jeza*, otok lica*, atrofija na mestu primene injekcije♣, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	cista, mamurluk, hipotermija, reakcija koja se javlja neposredno nakon primene leka, zapaljenje, nekroza na mestu primene injekcije, poremećaj mukozne membrane
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			postvakcinski sindrom

*Za više od 2% (>2/100) veća je incidenca u grupi koja je primala glatiramer-acetat, nego u grupi koja je primala placebo. Neželjene reakcije bez oznake * predstavljaju razliku manju ili jednaku 2%.

§ Termin „reakcije na mestu primene injekcije” (različite vrste) obuhvata sve neželjene događaje koji se pojavljuju na mestu primene injekcije, osim atrofije i nekroze na mestu primene injekcije koje su navedene odvojeno u tabeli.

♣ Obuhvata pojmove koji se odnose na lokalizovanu lipoatrofiju na mestima primene injekcije.

U četvrtoj kliničkoj studiji, gore pomenutoj, otvorena faza lečenja usledila je nakon perioda kontrolisanog placebo (videti odeljak 5.1). Nisu zapažene promene u poznatom bezbednosnom profilu glatiramer-acetata tokom praćenja otvorene faze u periodu do 5 godina.

Sledeće neželjene reakcije su prikupljeni od pacijenata obolelih od MS, koji su lečeni glatiramer-acetatom u nekontrolisanim kliničkim studijama kao i iz postmarketinškog perioda: reakcije preosetljivosti (uključujući retko javljanje anafilakse, $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja glatiramer-acetatom (do 300 mg glatiramer-acetata). Ti slučajevi nisu bili povezani sa bilo kojim drugim neželjenim reakcijama, koje već nisu navedene u odeljku 4.8.

U slučaju predoziranja pacijenti se moraju pratiti i mora im se primenjivati odgovarajuća simptomatska i potporna terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali imunostimulatori

ATC šifra: L03AX13

Mehanizam dejstva

Mehanizam/mehanizmi kojim glatiramer-acetat deluje kod pacijenata sa MS nije (nisu) u potpunosti razjašnjen(i). Ipak, smatra se da svojim delovanjem modifikuje imunološke procese za koje se trenutno veruje da su odgovorni za patogenezu multiple skleroze (MS). Ovu hipotezu potkrepljuju nalazi sprovedenih studija tokom kojih se ispitivala patogeneza eksperimentalnog alergijskog encefalomijelitisa (EAE). To je stanje izazvano kod nekoliko životinjskih vrsta imunizacijom protiv materijala koji je sadržao mijelin dobijen iz centralnog nervnog sistema i koji se često koristi kao eksperimentalni životinjski model multiple skleroze. Studije na životinjama i pacijenatima sa MS, ukazuju da se posle primene glatiramer-acetata, na periferiji indukuju i aktiviraju glatiramer-acetat-specifične supresorske T ćelije.

Klinička efikasnost i bezbednost

RRMS (relapsno remitentna multipla skleroza):

U tri kontrolisane kliničke studije učestvovalo je ukupno 269 pacijenata lečenih glatiramer-acetatom. Prva studija trajala je 2 godine i u njoj je učestvovalo 50 pacijenata (glatiramer-acetat n =25; placebo n =25) koji su imali dijagnozu relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) prema tada primenjivanim standardnim kriterijumima i koji su imali bar dva ataka (relapsa) neurološke disfunkcije (pogoršanja) tokom predhodne dve godine. U drugoj studiji, učestvovao je 251 pacijent po istim kriterijumima uključivanja kao u prvoj studiji, koji su lečeni do najviše 35 meseci (glatiramer-acetat n =125; placebo n =126). U trećoj studiji koja je trajala 9 meseci učestvovalo je 239 pacijenata (glatiramer-acetat n =119; placebo n =120) po sličnim kriterijumima uključivanja kao u prvoj i drugoj studiji, uz dodatni kriterijum - pacijenti su morali da imaju bar jednu leziju pojačanu gadolinijumom koja se pokazala na snimanju magnetnom rezonancom (MRI).

Kod pacijenata sa MS koji su tokom kliničkih studija primali glatiramer-acetat, primećeno je značajno smanjenje broja relapsa u poređenju sa placebo.

U najvećoj kontrolisanoj studiji, stopa relapsa je smanjena za 32%, sa 1,98 u grupi koja je primala placebo na 1,34 u grupi koja je primala glatiramer-acetat.

Podaci o izloženosti leku dostupni su za period do 12 godina za 103 pacijenta koji su primenjivali glatiramer-acetat.

Glatiramer-acetat je takođe pokazao korisnije dejstvo od placeba na MRI parametre relevantne za relapsno-remitentnu multiplu sklerozu.

Međutim glatiramer-acetat nije imao korisnije dejstvo na progresiju invaliditeta kod pacijenata sa relapsno-remitentnom formom multiple skleroze.

Nema dokaza da lečenje glatiramer-acetatom ima uticaj na trajanje ili težinu relapsa bolesti.

Za sada nema dokaza za primenu glatiramer-acetata kod pacijenata sa primarnom ili sekundarnom progresivnom bolešću.

Pojedinačni klinički događaj koji sugeriše na postojanje multiple skleroze

Jedna placebo kontrolisana studija sprovedena je sa 481 pacijentom (lek Copaxone n=243 pacijenta, placebo n=238 pacijenata) sa jasno definisanom, pojedinačnom, unifokalnom neurološkom manifestacijom i MRI pokazateljima koji sa visokom verovatnoćom ukazuju na postojanje MS (najmanje dve cerebralne lezije na T2 pokazane na MRI koje imaju preko 6mm u prečniku). U tom slučaju je, pre svega, morala biti isključena svaka druga bolest koja nije multipla skleroza, a kojom bi se bolje mogli objasniti znaci i simptomi koji su se pojavili kod pacijenta.

Nakon perioda kontrolisanog placebo usledila je otvorena faza lečenja: Pacijenti koji su ili imali simptome MS ili su bili bez simptoma tokom tri godine, šta god je prvo bilo, dobijali su aktivnu terapiju u otvorenoj fazi studije u dodatnom periodu od 2 godine, s tim da lečenje nije ukupno trajalo duže od 5 godina. Od 243 pacijenta koji su početno randomizovani u grupu koja je primala glatiramer-acetat, 198 je nastavilo lečenje glatiramer-acetatom u otvorenoj fazi. Od 238 pacijenata koji su početno randomizovani u grupu koja je primala placebo, 211 je prešlo na lečenje glatiramer-acetatom u otvorenoj fazi studije.

Tokom placebo kontrolisanog perioda do tri godine, glatiramer-acetat je odložio progresiju od prvog kliničkog događaja do klinički definitivne multiple skleroze (CDMS, engl. *clinically definite multiple sclerosis*) prema Poser kriterijumu, što je bilo statistički i klinički značajno, sa smanjenjem rizika od 45% (*hazard ratio*=0,55; 95% CI [0,40; 0,77], p-vrednost=0,0005). Procenat pacijenata kod kojih je došlo do CDMS bio je 43% u placebo grupi i 25% u glatiramer-acetat grupi.

Povoljan efekat terapije glatiramer-acetatom u odnosu na placebo potvrđen je i u dva sekundarna MRI ishoda, tj. u broju novih T2 lezija i volumenu T2 lezija.

Post-hoc analize podgrupa sprovedene su kod pacijenata sa različitim osnovnim karakteristikama kako bi se utvrdila populacija sa visokim rizikom za razvoj drugog ataka bolesti. Kod ispitanika koji su na početnom MRI imali najmanje jednu T1 Gd -pojačanu leziju i 9 ili više T2 lezija, konverzija do CDMS se dogodila kod 50% ispitanika u placebo grupi u odnosu na 28% ispitanika u glatiramer-acetat grupi tokom 2,4 godine. Kod ispitanika sa 9 ili više T2 lezija pre početka ispitivanja, konverzija u CDMS se dogodila kod 45% ispitanika u placebo grupi u odnosu na 26% ispitanika u glatiramer-acetat grupi tokom 2,4 godine. Međutim, efekat ranog lečenja glatiramer-acetatom na dugoročni razvoj bolesti nije poznat, čak ni u visokorizičnim podgrupama ispitanika, s obzirom da je studija bila dizajnirana da odredi vreme do drugog događaja. U svakom slučaju, terapiju treba razmatrati samo kod visokorizičnih pacijenata.

Efekat zabeležen u placebo kontrolisanoj fazi studije održan je u dugoročnom periodu praćenja do 5 godina. Vreme progresije od prvog kliničkog događaja do CDMS je produženo kod pacijenata kod kojih je lečenje glatiramer-acetatom započeto ranije u odnosu na one kod kojih je početak lečenja odložen, a rizik je pri ranom u odnosu na odloženi početak lečenja smanjen za 41% (*hazard ratio* =0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-vrednost=0,0005). Procenat ispitanika u grupi u kojoj je odložen početak lečenja i kod kojih je došlo do progresije bio je viši (49,6%) u poređenju sa grupom u kojoj je rano započeto lečenje (32,9%).

Konzistentan efekat u korist ranog u odnosu na odloženi početak lečenja pokazuje se u godišnjem broju lezija tokom celog trajanja studije, odnosno novih T1 Gd-pojačanih lezija (broj smanjen za 54%; p<0,0001), novih T2 lezija (broj smanjen za 42%; p<0,0001) i novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 52%; p<0,0001). Efekat smanjenja u korist ranog u odnosu na odloženi početak lečenja zabeležen je i u ukupnom broju novih T1 Gd-pojačanih lezija (smanjen za 46%; p=0,001), volumen T1 Gd-pojačanih lezija (srednja razlika od -0,06 mL; p<0,001), kao i ukupnom broju novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 46%; p<0,001) merenih tokom celokupnog trajanja studije.

Nisu zabeležene značajne razlike ni u volumenu hipointenzivnih T1 lezija ni u atrofiji mozga tokom perioda od 5 godina između kohortnih grupa kod kojih je lečenje započeto rano i onih kod kojih je početak lečenja odložen. Međutim, analiza atrofije mozga pri zadnjoj zabeleženoj vrednosti (prilagođeno prema izloženosti lečenju) pokazala je smanjenje u korist ranog početka lečenja glatiramer-acetatom (srednja razlika u procentnoj promeni zapremine mozga bila je 0,28%; p=0,0209).

5.2. Farmakokinetički podaci

Još uvek nisu sprovedene farmakokinetičke studije na pacijentima. *In vitro* dobijeni podaci i ograničeni podaci dobijeni od zdravih dobrovoljaca ukazuju da se supkutanom primenom glatiramer-acetata, aktivna supstanca brzo apsorbuje i da se veliki deo doze brzo razgrađuje na manje fragmente već u potkožnom tkivu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti ili kancerogenosti, osim informacija koje su navedene u drugim delovima ovog Sažetka karakteristika leka (SPC). Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka kod ljudi, ne mogu se utvrditi granice izloženosti leku kod ljudi i životinja.

Taloženje imunskih kompleksa u bubrežnim glomerulima primećeno je kod malog broja pacova i majmuna koji su glatiramer-acetat primali najmanje 6 meseci. U dvogodišnjoj studiji na pacovima, nije primećeno taloženje imunskih kompleksa u bubrežnim glomerulima.

Pojava anafilakse zabeležena je posle davanja leka senzibilisanim životinjama (zamorci ili miševi). Značaj ovih podataka za ljude nije poznat.

Toksičnost na mestu davanja injekcije je često uočena na životinjama nakon ponovljene primene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzavati.

Čuvati na temperaturi do 25 °C, najduže mesec dana. Posle ovog perioda, ako lek nije korišćen i ako je čuvan u originalnom pakovanju, mora se vratiti u frižider (na temperaturi od 2 °C do 8 °C) i tamo čuvati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric od cevi od bezbojnog stakla tipa I, plastičnog klipa (od polipropilena) i gumenog zatvarača.

Svaki napunjeni injekcioni špric je pakovan u intermedijerno blister pakovanje.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 28 blistera sa napunjenim injekcionim špricom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Ovaj lek se ne sme upotrebljavati ako rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sadrži čestice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD, Makenzijeva 24, Beograd - Vračar

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03766-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.01.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2017.