1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COPAXONE PEN 40 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie (1 voorgevulde pen) bevat 40 mg glatirameeracetaat* overeenkomend met 36 mg glatirameer.

* Glatirameeracetaat is het acetaat zout 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 molecuul gewicht van glatirameeracetaat ligt tussen de 5.000-9.000 Dalton. Door samenstellingscomplexiteit is het niet mogelijk om specifieke polypeptiden volledig te karakteriseren in termen van de aminozuursequentie, hoewel de uiteindelijke glatirameeracetaatsamenstelling niet geheel willekeurig is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie).
Heldere oplossing.
De oplossing voor injectie heeft een pH van 5,5 – 7,0 en een osmolariteit van ongeveer 300 mOsmol/L.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

COPAXONE PEN is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing vormen van multipele sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populatie waarbij de werkzaamheid is vastgesteld).

COPAXONE PEN is niet geïndiceerd bij patiënten met de primair of secundair progressieve MS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met COPAXONE PEN dient te worden gestart onder toezicht van een neuroloog of een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS.

<u>Dosering</u>

De aanbevolen dosis bij volwassen is 40 mg glatirameeracetaat (1 voorgevulde pen), toegediend als subcutane injectie driemaal per week met tussenpozen van minimaal 48 uur.

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 behandelend arts.

Speciale populatie
Patiënten met een verminderde nierfunctie
Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten
Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij ouderen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van glatirameeracetaat bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Over het gebruik van glatirameeracetaat driemaal per week (t.i.w.) bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag COPAXONE PEN t.i.w. niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Wijze van toediening
COPAXONE PEN 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.

COPAXONE PEN is voor eenmalig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof (glatirameeracetaat) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

COPAXONE PEN dient uitsluitend subcutaan te worden toegediend.

COPAXONE PEN dient niet intraveneus (IV) of intra-musculair (IM) te worden toegediend.

De behandelend arts dient aan de patiënt uit te leggen dat binnen enkele minuten na toediening van een COPAXONE PEN injectie een reactie met tenminste één van de volgende verschijnselen kan optreden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitaties 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 PEN 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 PEN aan patiënten met reeds aanwezige cardiale stoornissen. Deze patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd.

Zelden zijn convulsies en/of anafylactische of allergische reacties gemeld. Ernstige overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasmen, anafylaxie of urticaria) kunnen in zeldzame gevallen optreden. Als de reacties ernstig zijn, dient adequate behandeling te worden toegepast en moet de behandeling met COPAXONE PEN worden gestaakt.

Glatirameeracetaat-reactieve antilichamen zijn aangetoond in sera van patiënten die dagelijks en chronisch behandeld werden met glatirameeracetaat. Maximale spiegels werden verkregen na een 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 glatirameeracetaat beïnvloedt.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient tijdens de behandeling met COPAXONE PEN de nierfunctie te worden gecontroleerd. Hoewel er geen bewijzen zijn voor glomerulaire 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) zijn waargenomen. Leverbeschadiging trad dagen tot jaren na aanvang van de behandeling met COPAXONE PEN op. De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging verdwenen na stopzetting van de behandeling. In sommige gevallen kwamen deze bijwerkingen voor bij aanwezigheid van overmatig alcoholgebruik, bestaande of voorgeschiedenis van leverbeschadiging en gebruik van ander potentieel 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 te worden overwogen om de COPAXONE PEN stop te zetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen glatirameeracetaat en andere geneesmiddelen zijn niet formeel geëvalueerd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over een interactie met interferon-bèta.

Er werd een verhoogde incidentie van reacties op de injectieplaats gezien bij patiënten die gelijktijdig met glatirameeracetaat en corticosteroïden werden behandeld.

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 glatirameeracetaat invloed heeft op de distributie van stoffen die zich binden aan eiwitten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit.

Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van de COPAXONE PEN kan, indien noodzakelijk, tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding
De fysisch-chemische eigenschappen en de lage orale absorptie suggereren dat de blootstelling van pasgeborenen/zuigelingen aan glatirameeracetaat via menselijke moedermelk verwaarloosbaar is. Een niet-interventionele retrospectieve studie bij 60 zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die waren blootgesteld aan glatirameeracetaat in vergelijking met 60 zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die niet waren blootgesteld aan een ziektemodificerende therapie en beperkte postmarketinggegevens bij de mens toonden geen negatieve effecten van glatirameeracetaat aan.

COPAXONE PEN kan worden gebruikt tijdens het geven van 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

In deze rubriek worden de samengevoegde veiligheidsgegevens gepresenteerd van vier placebogecontroleerde studies met glatirameeracetaat 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend, en van één placebogecontroleerde studie met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend.

Er is geen directe vergelijking gemaakt, in dezelfde studie, van de veiligheid van glatirameeracetaat 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Glatirameeracetaat 20 mg/ml (eenmaal daags toegediend)
Bij alle klinische onderzoeken met glatirameeracetaat 20 mg/ml werden reacties op de injectieplaats als meest frequente bijwerking waargenomen en deze werden door een meerderheid van de patiënten, die glatirameeracetaat kregen toegediend, gemeld.
Bij gecontroleerde studies was het aantal patiënten dat een dergelijke reactie minstens één keer meldde, hoger na behandeling met glatirameeracetaat 20 mg/ml (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in glatirameeracetaat 20 mg/ml behandelde patiënten vs. placebo behandelde patiënten: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking en overgevoeligheid.

Een reactie die gepaard gaat met tenminste één of meer van de volgende symptomen is beschreven als de onmiddellijke post-injectie-reactie: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie (zie rubriek 4.4). Deze reactie kan binnen enkele minuten na injectie van glatirameeracetaat optreden. Eén of meer van deze symptomen van deze onmiddellijke post-injectie-reactie werd tenminste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die glatirameeracetaat 20 mg/ml kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep.

Bijwerkingen die op basis van klinische studies en post-marketingervaring 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 glatirameeracetaat 20 mg/dag 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 glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 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, includeerden 243 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden.

Systeem orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1000, <1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000, <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, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonefritis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma	Huid carcinoom		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfadeno-pathie*	Leukocytose, Leukopenie, Spleno-megalie, Trombocyto-penie, Abnormale lymfocyten-morfologie		
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoeligheid			
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyper-thyroïdie		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie, Gewichts-toename*	Alcohol-intolerantie, Jicht, Hyper-lipidemie, Verhoogde bloednatrium-spiegel, Verlaagde serumferritine-spiegel		
Psychische stoornissen	Angst*, Depressie	Nervositeit	Abnormale dromen,		

			Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoon-lijkheidsstoornis, Zelfmoord-neigingen		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor*	Carpaal tunnel syndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegings-stoornis, Spier-krampen, Neuritis, Neuro-musculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuw-verlamming, Stupor, Gezichtsveld-stoornis		
Oog-aandoeningen		Diplopie, Oogaandoening*	Cataract, Corneale lesie, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Myadriasis, Optische atrofie		
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen		Ooraandoening			
Hart-aandoeningen		Palpitaties*, Tachycardie*	Extrasysto-len, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie		

Bloedvat-aandoeningen	Vaso-dilatatie*		Spataderen		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Hoest, Seizoensrhinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Long-aandoening, Ademhalings-stoornis		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Misselijkheid*	Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, Braken*	Colitis, Darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesophagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speeksel-klieren		
Lever- en gal-aandoeningen		Abnormale leverfunctie-testen	Cholelithiasis, Leververgroting	Toxische hepatitis, Lever-beschadiging	Leverfalen#
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag*	Bloed-uitstortingen, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria	Angio-oedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huid nodule		
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Rugpijn*	Nekpijn	Artritis, Bursitis, Pijn in de flanken, Spieratrofie, Osteoartritis		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Aandrang tot mictie, Pollakisurie, Urine retentie	Hematurie, Nefrolithiase, Urineweg-aandoening, Urine-afwijking		
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen			Gespannen borsten, Impotentie,		

			Bekken-verzakking, Priapisme, Prostaat-aandoening, Afwijking van uitstrijkje van de baarmoederhals, Testis-aandoening, Vaginale bloeding, Vulvo-vaginale aandoening		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Asthenie, Pijn op de borst*, Reactie op de injectie-plaats*§, 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 verrichtings-complicaties			Post vaccinatie syndroom		

* Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de glatirameeracetaat behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder het symbool * hebben een verschil van ≤ 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 trial welke hierboven wordt genoemd, werd een open-label behandelingsfase gevolgd na een placebogecontroleerde periode. Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van glatirameeracetaat 20 mg/ml gezien tijdens de open-label follow-up periode van maximaal 5 jaar

Meldingen van anafylactoïde reacties die zelden (≥1/10.000, <1/1.000) voorkomen zijn verzameld van MS patiënten behandeld met glatirameeracetaat in ongecontroleerde klinische studies en uit postmarketingervaring met glatirameeracetaat.

<u>Glatirameeracetaat 40 mg/ml (driemaal per week toegediend)</u>

De veiligheid van glatirameeracetaat 40 mg/ml is beoordeeld op basis van een dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie met RRMS-patiënten, waarin in totaal 943 patiënten werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml driemaal per week en 461 patiënten met placebo, gedurende 12 maanden.

Over het algemeen waren de soorten bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, dezelfde als de al bekende en in de productinformatie beschreven bijwerkingen voor glatirameeracetaat 20 mg/ml, dagelijks toegediend. In het bijzonder werden bijwerkingen op de injectieplaats (ISR, *adverse injection site reactions*) en direct na de injectie optredende bijwerkingen (IPIR, *immediate post-injection reactions*) met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, minder vaak gemeld dan met glatirameeracetaat 20 mg/ml, dagelijks toegediend (respectievelijk 35,5% vs. 70% voor ISR's en 7,8% vs. 31% voor IPIR's).

Reacties op de injectieplaats werden gemeld bij 36% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen, vergeleken met 5% van de patiënten die placebo kregen. Direct na de injectie optredende reacties werden gemeld bij 8% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen, vergeleken met 2% van de patiënten die placebo kregen.

Er zijn enkele specifieke bijwerkingen geregistreerd:

- Een anafylactische respons werd zelden gezien (≥1/10.000, <1/1.000) bij MS-patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 20 mg/ml in niet-gecontroleerde klinische studies en in postmarketingervaringen. Dit werd gemeld door 0,3% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen (Soms: ≥1/1.000, <1/100)
- Er is geen necrose op de injectieplaats gemeld
- Erytheem van de huid en pijn in de ledematen, niet beschreven in de productinformatie van glatirameeracetaat 20 mg/ml, werden elk gemeld door 2,1% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen (Vaak: ≥1/100, <1/10)
- Door geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging en toxische hepatitis werden elk gemeld door één patiënt (0,1%) die werd behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml (Soms: ≥1/1.000, <1/100)

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van overdosering met glatirameeracetaat (tot 300 mg glatirameeracetaat). Deze gevallen werden niet geassocieerd met bijwerkingen anders dan die worden genoemd in rubriek 4.8.

Behandeling
In geval van overdosering dienen patiënten te worden gemonitord en dient de aangewezen symptomatische en ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, immunostimulantia
ATC-code: L03A X13

Werkingsmechanisme
Het is niet volledig opgehelderd volgens welk werkingsmechanisme(n) glatirameeracetaat zijn effecten uitoefent in patiënten met relapsing vormen van multipele sclerose (MS). Naar men aanneemt moduleert glatirameeracetaat immuunprocessen. Studies in proefdieren en MS-patiënten suggereren dat glatirameeracetaat werkt op de aangeboren imuuncellen, waaronder monocyten, dendritische cellen en B-cellen. Deze cellen moduleren op hun beurt de adaptieve functies van B- en T-cellen en induceren de secretie van cytokines. Of het therapeutische effect wordt gemedieerd door de hierboven beschreven cellulaire effecten is niet bekend doordat de pathofysiologie van MS slechts gedeeltelijk wordt begrepen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Relapsing-remitting multipele sclerose
Aanwijzingen ter ondersteuning van de effectiviteit van injectie met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week subcutaan toegediend, in het verlagen van de frequentie van recidieven, zijn afkomstig van één 12 maanden durende, placebogecontroleerde studie.

In de klinische hoofdstudies werd relapsing-remitting multipele sclerose gekenmerkt door ofwel ten minste één gedocumenteerd recidief in de afgelopen 12 maanden, of ten minste twee gedocumenteerde recidieven in de afgelopen 24 maanden, of één gedocumenteerd recidief in de periode van 12 tot 24 maanden geleden met ten minste één gedocumenteerde T1-gadolinium-versterkte laesie op een MRI-opname die in de afgelopen 12 maanden is gemaakt.

De maat voor het primaire resultaat was het totale aantal bevestigde recidieven. Secundaire MRI-resultaten waren het cumulatieve aantal nieuwe/vergrote T2-laesies en het cumulatieve aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden, gemeten na 6 maanden en na 12 maanden.

In totaal werden 1404 patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd voor het krijgen van glatirameeracetaat 40 mg/ml (n=943) of placebo (n=461). De twee behandelgroepen waren vergelijkbaar wat betreft hun demografische kenmerken bij baseline, MS-ziektekenmerken en Magnetic Resonance Imaging (MRI)-parameters. De patiënten hadden in de 2 jaar voorafgaand aan screening een mediane waarde van 2,0 recidieven.

In vergelijking met placebo vertoonden patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week, statistisch significante dalingen van betekenis in de metingen voor de primaire en secundaire resultaten, die consistent zijn met het behandeleffect van glatirameeracetaat 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend.

In de volgende tabel worden de waarden voor de primaire en secundaire resultaten weergegeven voor de *intent-to-treat*-populatie:

Maat voor resultaat	Schatting gecorrigeerd gemiddelde		P-waarde
	glatirameeracetaat (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Relapspercentage, omgerekend per jaar (ARR, *Annualized Relapse Rate*)	0,331	0,505	p<0,0001
Absoluut verschil in risico's* (95% betrouwbaarheidsinterval)	-0,174 [-0,2841 tot -0,0639]		
Cumulatief aantal nieuwe/vergrote T2-laesies in maand 6 en 12	3,650	5,592	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,653 [0,546 tot 0,780]		
Cumulatief aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden in maand 6 en 12	0,905	1,639	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,552 [0,436 tot 0,699]		

* Het absolute verschil in risico's (ARD, *Absolute Risk Difference*) is gedefinieerd als het verschil tussen de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor GA 40 mg driemaal per week en de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor placebo.
** De percentageverhouding (*Rate Ratio*) is gedefinieerd als de verhouding tussen de gecorrigeerde gemiddelde percentages voor GA 40 mg driemaal per week en voor placebo.

Er is geen directe vergelijking in dezelfde studie gemaakt van de verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen glatirameeracetaat 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Glatirameeracetaat 40 mg/ml: het percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden (CDP (confirmed disability progression) was een verkennend eindpunt in een 12-maanden-durend placebogecontroleerd onderzoek (GALA). Drie maanden CDP werd ervaren door respectievelijk 3% en 3,5% van de met placebo en glatirameeracetaat behandelde patiënten (Odds ratio, OR [[95% BI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Voor het onderzoek inclusief de open-label verlenging (tot 7 jaar), was de tijd tot 6-maands CDP een verkennend eindpunt. De hazard ratio (HR) [95% CI] voor het 'intent to treat'-cohort, waarbij de glatirameeracetaat groep met vroege start werd vergeleken met de groep met de vertraagde start was 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

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

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

Non-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 tenminste 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.

In ratten werd een lichte maar significante afname in de toename van het lichaamsgewicht waargenomen bij de nakomelingen die geboren waren uit moederdieren die tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding gedoseerd werden met subcutane doseringen ≥ 6 mg / kg / dag (2,83 keer de maximale aanbevolen dagelijkse doseringen voor een volwassene van 60 kg gebaseerd op mg / m^2) in vergelijking met de controlegroep. Verder werden er geen andere significante effecten op de groei en ontwikkeling van het nageslacht 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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Indien de voorgevulde pennen niet in een koelkast bewaard kunnen worden, kunnen ze bewaard worden tussen 15°C en 25°C, tot maximaal één maand.

Als na deze periode van 1 maand, de COPAXONE PEN voorgevulde pennen 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 pen die bestaat uit een wegwerpbare, door een veer te gebruiken injector voor eenmalig gebruik met naaldbescherming waarin een voorgevulde spuit is geïntegreerd en bevat 1 ml oplossing voor injectie. De spuit die geïntegreerd is in de pen bestaat uit een type I kleurloze glazen spuit, een roestvrij stalen 29 gauge naald en een broombutyl rubberen zuigerstang en stopper.

COPAXONE PEN is beschikbaar in verpakkingen van 3 of 12 voorgevulde pennen met 1 ml oplossing voor injectie en in een multiverpakking van 36 (3 verpakkingen van 12 stuks) voorgevulde pennen met 1 ml oplossing voor injectie.

De pennen worden verpakt in plastic verpakkingen met drie pennen per verpakking. Vier verpakkingen worden op elkaar gestapeld om zo een verpakking van 12 pennen te verkrijgen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva GmbH
Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm
Duitsland

Voor informatie in Nederland:
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
☎ 0800-0228400

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126338

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 24 februari 2024

0324.10v.FN