

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copaxone 20 mg/ml voorgevulde spuit, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 voorgevulde spuit (1 ml) met oplossing 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 molecuulgewicht van glatirameeracetaat ligt tussen de 5.000-9.000 Dalton. Het gemiddelde molecuulgewicht van het glatirameer-acetaat mengsel ligt tussen de 5.000-9.000 dalton. Wegens de complexiteit van de compositie kan geen specifieke polypeptide worden weergegeven in termen van aminozuursequentie, hoewel de uiteindelijke glatirameeracetaat samenstelling niet geheel willekeurig is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes.

De oplossing voor injectie heeft een pH van 5,5-7,0 en een osmolariteit van ongeveer 265 mOsmol/L.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Copaxone 20 mg/ml is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing vormen van multipale sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populatie waarbij de werkzaamheid is 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

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 2

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 behandelend arts.

Patiënten met een 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 adolescenten is niet vastgesteld. Echter, een beperkt aantal gegevens uit de literatuur suggereren dat 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.

Elke dag dient een andere plaats te worden gekozen voor een injectie, 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-apparaat is beschikbaar voor als de patiënt zijn injectie wil laten uitvoeren met een injectieapparaat. Het CSYNC-apparaat is een auto-injector die gebruikt dient te worden met voorgevulde Copaxone spuiten. Het apparaat is niet getest met andere voorgevulde spuiten. Het CSYNC-apparaat dient gebruikt te worden zoals aanbevolen volgens de informatie verstrekt door de fabrikant van het apparaat.

4.3 Contra-indicaties

Copaxone is gecontra-indiceerd bij:

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

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Copaxone dient uitsluitend subcutaan te worden toegediend. Copaxone 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 injectie een reactie met tenminste één van de volgende verschijnselen kan optreden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspnoe, 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 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.

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 worden gestaakt.

Glatirameeracetaat-reactieve antilichamen zijn aangetoond in sera van patiënten die dagelijks en chronisch behandeld werden met Copaxone. 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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen Copaxone en andere geneesmiddelen zijn niet formeel geëvalueerd.

Observaties vanuit bestaande klinische onderzoeken en post-marketing gegevens tonen niet aan dat er een significante interactie van Copaxone is met behandelingen die gebruikt worden bij MS patiënten, waaronder het herhaaldelijk gebruik tot aan 28 dagen van corticosteroiden.

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 4

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

Onderzoeken bij dieren hebben geen reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Huidige gegevens van Copaxone bij zwangere vrouwen duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit. Tot op dit moment zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van Copaxone tijdens zwangerschap te vermijden, tenzij het voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van glatirameeracetaat, zijn metabolieten of antilichamen in de moedermelk. Bij ratten werden geen significante effecten op de nakomelingen geobserveerd afgezien van een lichte afname in de toename van het lichaamsgewicht bij de ratten wiens moeder gedoseerd werd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 5.3).

Het risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden gemaakt over het stoppen van de borstvoeding of het stoppen van de copaxonebehandeling waarbij het voordeel van borstvoeden voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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, in klinische onderzoeken en uit post-marketing gegevens, het meest op: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking, overgevoeligheid en zelden het voorkomen van lipotrofie en huidnecrose.

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 5

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, dyspnoe, 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 tenminste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die Copaxone kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep.

Alle bijwerkingen, welke vaker werden gemeld in Copaxone versus placebo behandelde patiënten worden weergegeven in onderstaande tabel. Deze gegevens 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 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 Copaxone werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden.

Systeem orgaan klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Griep, Infectie	Bronchitis, Gastro-enteritis, Herpes simplex*, Otitis media, Rhinitis, Tandabsces, Vaginale candidiasis*	Abces, Cellulitis, Furunculosis, 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		Lymfadenopathie*	Leukocytose, Leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfologie
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie	
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, Gewichtstoename*	Alcoholintolerantie, Jicht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumspiegel, Verlaagde serumferritinespiegel
Psychische	Angst*, Depressie	Nervositeit*	Abnormale dromen,

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 6

stoornissen			Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordneigingen
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor*	Carpale tunnel syndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegingsstoornis, Spierkrampen, Neuritis, Neuromusculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuwverlamming, Stupor, Gezichtsveldstoornis
Oogaandoeningen		Diplopie, Oogaandoening*	Cataract, Corneale lesie, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Myadriasis, Optische atrofie
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Ooraandoening	
Hartaandoeningen		Palpitaties*, Tachycardie*	Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie
Bloedvat-aandoeningen	Vasodilatatie*		Spataderen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe*	Hoest, Seizoensrhinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Longaandoening, Ademhalingstoornis
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea*	Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, braken*	Colitis, darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesophagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholelithiasis, Leververgroting
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash*	Bloeduitstortingen, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria	Angioedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huid nodule
Skeletspierstelsel- 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, Nefrolithiasis, Urinewegaandoening,

COPAXONE 20 MG/ML oplossing voor injectie, voorgevulde spuit	
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS 2018	Datum: 16 november
1.3.1 : Productinformatie	Bladzijde: 7

			Urineafwijking
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Abortus
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 vaccinatie syndroom

* Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de Copaxone 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.

In de vierde trial welke hierboven wordt genoemd, werd een open-label behandelingsfase gevolgd na een placebogecontroleerde periode (zie rubriek 5.1). Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van Copaxone gezien tijdens de open-label follow-up periode van maximaal 5 jaar

De volgende bijwerking kwamen voor bij MS patiënten die Copaxone kregen in ongecontroleerde klinische onderzoeken en uit post-markering ervaring met Copaxone: Overgevoelighedsreacties, waaronder zelden voorkomende anafylaxe, (≥1/10.000, <1/1000)

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.

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 8

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: antineoplastische en immunomodulerende middelen, immunostimulantia
ATC code: L03A X13

Werkingsmechanisme

Het is niet volledig opgehelderd volgens welk werkingsmechanisme 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 monocytën, 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 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 tenminste 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 lesie 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.

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 9

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 de gecontroleerde 9001/9001^E-studie, waaraan 251 patiënten deelnamen, die gedurende maximaal 35 maanden werden gevolgd (inclusief de geblindeerde fase-uitbreiding 9001^E van het 9001-onderzoek). Het cumulatieve percentage van patiënten dat een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden hadden ontwikkeld was 29.4% voor de placebobehandelde patiënten en 23.2% voor de Copaxonebehandelde 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 ofwel symptomen van MS kregen of asymptomatisch waren gedurende drie jaar, afhankelijk van wat eerst kwam, werden ingedeeld om een actieve medicamenteuze behandeling te ondergaan in een open-label fase voor een bijkomende periode van twee jaar, waarbij de maximale totale behandelingsduur van 5 jaar niet werd overschreden. Van de 243 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren voor Copaxone zette 198 de Copaxone behandeling door in de open-label fase. Van de 238 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren naar placebo stapten 211 over op Copaxone behandeling 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

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
2018**Datum: 16 november****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde: 10**

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.

In de placebo-gecontroleerde fase met een gemiddelde behandelingsduur van 2,4 jaar werden in subgroepen *post-hoc* analyses uitgevoerd om het risico op de tweede aanval te bepalen bij patiënten die diverse kenmerken hadden bij baseline en die aldus een afspiegeling vormden van populaties met een hoog risico. Van de proefpersonen met tenminste één T₁, Gd-versterkte laesie bij baseline bleek 52% in de placebogroep klinisch definitieve MS te ontwikkelen versus 28% in de Copaxone-groep. Bij proefpersonen met 9 of meer T₂-laesies bij baseline vond ontwikkeling van klinisch definitieve MS plaats bij 42% in de placebogroep versus 26% in de Copaxone-groep. Van de proefpersonen die voor hun eerste aanval met steroïden behandeld werden, ontwikkelde 42% in de placebogroep klinisch definitieve MS versus 26% in de Copaxone-groep. 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 wat werd gezien tijdens de placebo-gecontroleerde fase hield aan tijdens de lange-termijn follow-up periode van maximaal 5 jaar. De tijd progressie van het eerste klinische voorval tot CDMS werd verlengd bij een vroege Copaxone behandeling ten opzichte van uitgestelde behandeling, dit toonde een vermindering van het risico van 41% ten opzichte van latere behandeling (hazard ratio = 0,59, 95% CI [0,44; 0,80], p-waarde = 0,0005). Het deel van de proefpersonen in de Uitgestelde Start groep welke vooruitgang toonden was hoger (49,6%) in vergelijking tot die in de Vroege Start-groep (32,9%).

Een consistent effect in het voordeel van een vroege behandeling ten opzichte van uitgestelde behandeling in de tijd werd aangetoond voor het aantal letsels op jaarbasis over de gehele onderzoeksperiode in nieuwe T₁ Gd-verbeterende laesies (verminderd met 54%, p <0,0001), nieuwe T₂ laesies (verminderd met 42%, p <0,0001) en nieuwe T₁ hypointense laesies (verminderd met 52%, p <0,0001). Een verminderend effect voor vervroegde versus uitgestelde behandeling werd ook waargenomen voor het totale aantal nieuwe T₁ Gd-verbeterende laesies (verminderd met 46%, p = 0,001), T₁ Gd-aankleurende laesie volume (een gemiddeld verschil van -0,06 ml p <0,001), en het totale aantal nieuwe T₁ hypointense laesies (verminderd met 46%, p <0,001) gemeten over de gehele studieperiode.

Er werden geen merkbare verschillen waargenomen tussen de vroege start en de uitgestelde start cohorten wat betreft hypointense T₁ laesievolume of atrofie van de hersenen gedurende meer dan 5 jaar. Analyse van hersenatrofie op basis van de laatst gemeten waarde (ingesteld bij behandeling) toonde echter een vermindering ten gunste van vroege behandeling met GA (het gemiddelde verschil in percentage verandering in hersenvolume 0,28%, p = 0,0209).

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, gevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 11

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 dosering ≥ 6 mg / kg / dag (2,83 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosering voor een volwassene van 60 kg gebaseerd op mg / m²) 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

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 12

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn uit compatibiliteit studies, dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 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 spuiten niet in een koelkast bewaard kunnen worden, kunnen ze eenmalig bewaard worden tussen 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 20 mg/ml oplossing voor injectie bevat een 1,0 ml type I kleurloze glazen injectiespuit met naald, een polypropyleen (optioneel polystyreen) zuigerstang, een rubber stop en een beschermdop voor de naald.

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

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

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

Gerenvooidere versie

COPAXONE 20 MG/ML
oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
2018

Datum: 16 november

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 13

Duitsland

Voor informatie in Nederland:

Teva Nederland B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

☎ 023-5147157

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

RVG 30086

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/
HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2004

Datum van laatste hernieuwing: 11 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 10 januari 2019

1118.16v.IL