

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

* Glatirameracetat ist das Acetatsalz von synthetischen Polypeptiden, die vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthalten: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin. Die Spannen der Molarfraktionen betragen 0,129–0,153; 0,392–0,462; 0,086–0,100 bzw. 0,300–0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt im Bereich von 5000 bis 9000 Dalton.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare Lösung frei von sichtbaren Teilchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).

Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt 40 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als dreimal wöchentliche subkutane Injektion im Abstand von mindestens 48 Stunden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erkenntnisse über die notwendige Behandlungsdauer des Patienten vor.

Die Entscheidung über eine Langzeitbehandlung ist vom behandelnden Arzt individuell zu treffen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden mit **Copaxone** keine klinischen Studien oder Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Zur Anwendung von **Copaxone** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist **Copaxone** bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.

Ältere Patienten:

Es liegen keine speziellen Studien mit **Copaxone** bei älteren Patienten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es liegen keine speziellen Studien mit **Copaxone** bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Patienten sind in die Technik der Selbstinjektion einzuweisen und bei der ersten Selbstinjektion und in den darauf folgenden 30 Minuten von medizinischem Fachpersonal zu überwachen.

Die Injektionsstelle ist bei jeder Injektion zu wechseln, um das Risiko möglicher Irritationen oder Schmerzen an der Injektionsstelle zu verringern. Mögliche Injektionsstellen sind: Bauch, Arme, Hüften oder Oberschenkel.

4.3 Gegenanzeigen

Copaxone ist unter den folgenden Umständen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Schwangerschaft

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Copaxone ist ausschließlich subkutan zu injizieren. **Copaxone** darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Der Beginn der Behandlung mit **Copaxone** sollte von einem Neurologen oder von einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt überwacht werden.

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten aufklären, dass innerhalb von Minuten nach einer Injektion von **Copaxone** Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten können: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie. Die meisten dieser Symptome sind von kurzer Dauer und gehen spontan ohne weitere Folgen zurück. Bei Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses muss der Patient die Anwendung von **Copaxone** unverzüglich abbrechen und seinen behandelnden Arzt oder einen Notfallarzt benachrichtigen. Über die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der Arzt.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass für bestimmte Patientengruppen bezüglich dieser Reaktionen ein besonderes Risiko besteht. Trotzdem ist Vorsicht geboten, wenn **Copaxone** bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen angewendet wird. Diese Patienten sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Über Konvulsionen und/oder anaphylaktoide oder allergische Reaktionen wurde selten berichtet.

In seltenen Fällen kann es zu ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Anaphylaxie oder Urtikaria) kommen. Bei schwerwiegenden Reaktionen ist eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Behandlung mit **Copaxone** abbrechen.

Unter der Langzeittherapie mit täglicher Gabe von **Copaxone** wurden in den Seren der Patienten Antikörper gegen Glatirameracetat gefunden. Diese erreichten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3–4 Monaten ihre maximale Konzentration und nahmen danach bis zu einer

Konzentration wieder ab, die geringfügig höher war als die Ausgangskonzentration.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Antikörper gegen Glatirameracetat neutralisierend wirken oder die klinische Wirksamkeit von **Copaxone** beeinflussen könnten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit **Copaxone** die Nierenfunktion überwacht werden. Obwohl es keine Hinweise auf eine Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli beim Menschen gibt, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen **Copaxone** und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht.

Daten zu Wechselwirkungen mit Interferon beta liegen nicht vor.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden wurden Reaktionen an der Injektionsstelle häufiger beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen deuten an, dass Glatirameracetat in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden ist. Jedoch wird Glatirameracetat nicht durch Phenytoin oder Carbamazepin aus der Bindung an Plasmaproteine verdrängt und verdrängt selbst diese Substanzen nicht. Da **Copaxone** trotzdem theoretisch das Potenzial besitzt, die Verteilung von proteingebundenen Substanzen zu beeinflussen, ist die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel sorgfältig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von **Copaxone** bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, Embryonal-/Fetalentwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. **Copaxone** darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Während der Anwendung dieses Arzneimittels müssen kontraceptive Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit: Daten zum Übergang von Glatirameracetat, seiner Metaboliten oder deren Antikörper in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei Anwendung von **Copaxone** bei einer stillenden Mutter ist Vorsicht geboten. Sowohl für die Mutter als auch für das Kind ist das jeweilige Risiko gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Sicherheitsdaten zu **Copaxone** wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von **Copaxone 20 mg/ml** als einmal tägliche subkutane Injektion erhoben. In diesem Abschnitt werden die gesammelten Sicherheitsdaten aus vier placebokontrollierten Studien mit **Copaxone 20 mg/ml** einmal täglich und einer placebokontrollierten Studie mit **Copaxone 40 mg/ml** dreimal wöchentlich vorgestellt.

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Sicherheit zwischen **Copaxone 20 mg/ml** (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) durchgeführt.

Copaxone 20 mg/ml (einmal täglich angewendet)

In allen klinischen Studien mit **Copaxone 20 mg/ml** wurden als häufigste Nebenwirkungen Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet und von der Mehrheit der Patienten, die **Copaxone** erhielten, berichtet.

In kontrollierten Studien war die Zahl der Patienten, die von diesen Reaktionen mindestens einmal berichteten, in der Gruppe, die mit **Copaxone 20 mg/ml** behandelt wurde (70 %), höher als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle – die bei Patienten, die mit **Copaxone 20 mg/ml** behandelt wurden, häufiger berichtet wurden als bei Patienten, die Placebo erhielten – gehören: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entzündung und Überempfindlichkeit.

Als unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde eine Reaktion in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome beschrieben: Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie. Diese Reaktion kann innerhalb von Minuten nach einer Injektion von **Copaxone** auftreten. Über mindestens ein Symptom der unmittelbaren Post-Injektions-Reaktion wurde wenigstens einmal von 31 % der Patienten, die mit **Copaxone 20 mg/ml** behandelt

wurden, gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

In der folgenden Tabelle sind alle unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die häufiger bei mit **Copaxone 20 mg/ml** behandelten als bei mit Placebo behandelten Patienten auftraten. Die Daten wurden erhoben aus vier grundlegenden, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien, in denen insgesamt 512 Patienten mit **Copaxone 20 mg/Tag** und 509 Patienten mit Placebo bis zu 36 Monate behandelt wurden. In drei Studien zur schubförmig remittierenden MS („relapsing remitting multiple sclerosis“, RRMS) wurden insgesamt 269 Patienten mit **Copaxone 20 mg/Tag** und 271 Patienten mit Placebo bis zu 35 Monate behandelt. Die vierte Studie bei Patienten mit einer ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, schloss 243 mit **Copaxone 20 mg/Tag** behandelte Patienten und 238 mit Placebo behandelte Patienten ein, die bis zu 36 Monate behandelt wurden.

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100, ≤ 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000, ≤ 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen, Influenza	Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina*	Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		benignes Haut-Neoplasma, Neoplasma	Hautkrebs
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie*	Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Endokrine Erkrankungen			Struma, Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Gewichtszunahme*	Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin
Psychiatrische Erkrankungen	Angst*, Depression	Nervosität	abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstörung, Suizidversuch
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstörungen, Synkope, Tremor*	Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störungen, Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Störungen, Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstörungen
Augenerkrankungen		Diplopie, Funktionsstörungen der Augen*	Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Funktionsstörungen der Ohren	
Herzerkrankungen		Palpitationen*, Tachykardie*	Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation*		Krampfadern
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*	Husten, saisonale Rhinitis	Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstörungen der Lunge, Gefühl des Ersticken

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100, ≤ 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000, ≤ 1/100)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit*	anorektale Funktionsstörungen, Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen*	Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung der Speicheldrüse
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormer Leberfunktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash*	Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Störungen der Haut*, Urtikaria	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen*	Nackenschmerzen	Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Abort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustschwellung, Erektionsstörung, Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstörungen der Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Störungen der Testis, Vaginalblutung, Störungen der Vulva und der Vagina
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Brustschmerzen*, Reaktionen an der Injektionsstelle* [§] , Schmerz*	Schüttelfrost*, Gesichtssödem*, Atrophie an der Injektionsstelle [#] , lokale Reaktionen*, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie	Zyste, Katergefühl, allgemeine Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an der Injektionsstelle, Schleimhautstörungen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-Impfungs-Syndrom

* Mehr als 2 % (> 2/100) häufigeres Auftreten in der mit **Copaxone** behandelten Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Bei Nebenwirkungen ohne das Zeichen * beträgt der Unterschied zwischen beiden Gruppen 2 % oder weniger.

§ Der Begriff „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (verschiedene Arten) umfasst alle Nebenwirkungen, die an der Injektionsstelle auftreten können, mit Ausnahme von Atrophie sowie Nekrose an der Injektionsstelle, die in der Tabelle separat aufgeführt sind.

Einschließlich lokalisierter Lipodystrophie an den Injektionsstellen.

In der oben erwähnten vierten Studie folgte dem placebo-kontrollierten Zeitraum eine offene Behandlungsphase. Es wurde keine Veränderung im bekannten Risikoprofil während dem offenen Folgezeitraum von bis zu 5 Jahren beobachtet.

Seltene (≥ 1/10.000 und < 1/1.000) Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei mit **Copaxone** behandelten MS-Patienten stammen aus nicht kontrollierten klinischen Studien und aus Erfahrungen mit **Copaxone** nach Markteinführung.

Copaxone 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet)

Die Sicherheit von **Copaxone 40 mg/ml** wurde auf Grundlage einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an RRMS-Patienten beurteilt, in deren Rahmen insgesamt 943 Patienten mit **Copaxone 40 mg/ml** dreimal wöchentlich und 461 Patienten mit Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden.

Im Allgemeinen entsprachen die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter **Copaxone 40 mg/ml** dreimal wöchentlich auftraten, in ihrer Art den Nebenwirkungen, die bereits für **Copaxone 20 mg/ml** täglich bekannt waren und in der zugelassenen Produktinformation aufgeführt sind. Insbesondere wurden unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle (injection site reac-

tions, ISR) und unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen (immediate post-injection reactions, IPIR) unter Behandlung mit **Copaxone 40 mg/ml** dreimal wöchentlich seltener berichtet als unter Behandlung mit **Copaxone 20 mg/ml** täglich (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 36 % der Patienten unter **Copaxone 40 mg/ml** gegenüber 5 % der Patienten unter Placebo berichtet. Über eine unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde bei 8 % der Patienten unter **Copaxone 40 mg/ml** gegenüber 2 % der Patienten unter Placebo berichtet.

Es wurden einige spezifische Nebenwirkungen beobachtet:

- Anaphylaktische Reaktionen wurden in unkontrollierten klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung bei MS-Patienten unter Behandlung mit **Copaxone 20 mg/ml** nur selten dokumentiert (≥ 1/10.000, < 1/1.000). Dagegen wurde bei 0,3 % der Patienten unter **Copaxone 40 mg/ml** über anaphylaktische Reaktionen berichtet (gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100).
- Es wurden keine Nekrosen an der Injektionsstelle gemeldet.
- Hauterytheme sowie Schmerzen in den Extremitäten, die in der zugelassenen Produktinformation zu **Copaxone 20 mg/ml**

nicht aufgeführt sind, wurden bei jeweils 2,1 % der Patienten unter **Copaxone 40 mg/ml** beobachtet (häufig: ≥ 1/100, < 1/10).

- Über arzneimittelinduzierten Leberschaden und toxische Hepatitis, bei MS-Patienten unter **Copaxone 20 mg/ml** im Rahmen der Arzneimittelüberwachung ebenfalls nur selten verzeichnet, wurde bei jeweils einem Patienten (0,1 %) unter **Copaxone 40 mg/ml** berichtet (gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Fälle einer Überdosierung von **Copaxone** (bis zu 300 mg Glatirameracetat) wurden berichtet. In diesen Fällen traten

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



keine anderen als die in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen auf.

Im Falle einer Überdosierung sind die Patienten zu überwachen und gegebenenfalls ist eine entsprechende symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel; andere Immunstimulanzien
ATC-Code: L03AX13

Der (die) Mechanismus (Mechanismen), durch den (die) Glatirameracetat seine Wirkung bei MS-Patienten entfaltet, ist (sind) nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse eingreift, die für die Pathogenese von MS verantwortlich gemacht werden. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse unterstützt, die sich aus Untersuchungen der Pathogenese der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE) ergaben. Die EAE wird häufig als experimentelles Tiermodell für MS verwendet und kann bei verschiedenen Tierspezies durch Immunisierung gegen myelinhaltiges Material aus dem zentralen Nervensystem induziert werden. Studien an Tieren und MS-Patienten weisen darauf hin, dass nach Anwendung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Evidenz, die für die Wirksamkeit von **Copaxone 40 mg/ml** als dreimal wöchentliche subkutane Injektion bei der Senkung der Schubzahl spricht, stammt aus einer 12-monatigen placebokontrollierten Studie.

Schubförmig-remittierende multiple Sklerose war in der klinischen Zulassungsstudie gekennzeichnet durch entweder mindestens einen dokumentierten Schub in den letzten 12 Monaten oder mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten 24 Monaten oder einen dokumentierten Schub innerhalb der letzten 12–24 Monate mit mindestens einer dokumentierten Gadolinium-anreichernden T1-Läsion in der Magnetresonanztomographie, die in den letzten 12 Monaten durchgeführt wurde.

Das primäre Zielkriterium bestand in der Gesamtanzahl bestätigter Schübe. Sekundäre MRT-Zielkriterien umfassten die kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen sowie die kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern in den Monaten 6 und 12.

Insgesamt wurden 1404 Patienten per Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 einer Behandlung mit entweder **Copaxone 40 mg/ml** (n = 943) oder Placebo (n = 461) zugewiesen. Beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Ausgangsdaten, MS-Krankheitsmerkmale und MRT-Parameter vergleichbar. Die Patienten hatten in den 2 Jahren vor dem Screening im Median 2,0 Schübe.

Im Vergleich zu Placebo zeigten sich bei Patienten, die mit **Copaxone 40 mg/ml** dreimal wöchentlich behandelt wurden, bedeutende und statistisch signifikante Verminderungen der primären und sekundären Zielkriterien, die mit der Behandlungswirkung von täglich angewendetem **Copaxone 20 mg/ml** in Einklang stehen.

Die Tabelle unten zeigt die Werte für die primären und sekundären Zielkriterien in der Intent-to-Treat-Population.

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen **Copaxone 20 mg/ml** (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) durchgeführt.

Es ist nicht nachgewiesen, dass die Behandlung mit **Copaxone** die Progression der Behinderung oder die Dauer eines Schubes in dieser 12-monatigen Studie beeinflusste.

Der Nutzen von **Copaxone** bei Patienten mit primär oder sekundär progredienter Erkrankung wurde bislang noch nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Patienten durchgeführt. *In-vitro*-Daten und begrenzte Daten von gesunden Probanden zeigen, dass subkutan angewendetes Glatirameracetat leicht resorbiert wird. Der überwiegende Teil der Dosis wird bereits im subkutanen Gewebe schnell in kleinere Fragmente abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführt sind.

Aufgrund fehlender pharmakokinetischer Daten am Menschen können keine Aussa-

gen über die Expositionsmargen zwischen Mensch und Tier getroffen werden.

Von einigen wenigen Ratten und Affen, die über mindestens 6 Monate behandelt worden waren, liegen Berichte über Immunkomplexablagerungen in den Glomeruli der Nieren vor. In einer 2-Jahres-Studie an Ratten wurden keinerlei Hinweise auf eine glomeruläre Ablagerung von Immunkomplexen gefunden.

Bei sensibilisierten Tieren (Meerschweinchen oder Mäuse) wurde nach Verabreichung von Glatirameracetat über anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

Nach wiederholter Verabreichung bei Tieren wurden häufig toxische Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Ist eine Lagerung im Kühlschrank nicht möglich, können die Fertigspritzen einmalig bis zu einem Monat bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) aufbewahrt werden.

Zielkriterien	Adjustierte mittlere Schätzwerte		P-Wert
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Annualisierte Schubrate (Annualized relapse rate, ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absoluter Risikounterschied* (95 %-Konfidenzintervalle)	–0,174 [–0,2841 bis –0,0639]		
Kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen in den Monaten 6 und 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Rate Ratio** (95 %-Konfidenzintervalle)	0,653 [0,546 bis 0,780]		
Kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern in den Monaten 6 und 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Rate Ratio** (95 %-Konfidenzintervalle)	0,552 [0,436 bis 0,699]		

* Absoluter Risikounterschied ist definiert als Differenz zwischen der adjustierten mittleren ARR von GA 40 mg TIW und der adjustierten mittleren ARR von Placebo.

** Rate Ratio ist definiert als Quotient der adjustierten mittleren Raten von GA 40 mg TIW und Placebo.

Wenn die Fertigspritzen nicht innerhalb eines Monats angewendet wurden und sich noch in der Originalverpackung befinden, müssen sie wieder im Kühlschrank gelagert werden (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Fertigspritze mit Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Zylinder (farbloses Typ-I-Glas) mit aufgesteckter Kanüle, einem blauen Kunststoff-Kolben, einem Gummi-Kolbenstopfen und einem Kanülenschutz.

Jede Fertigspritze ist einzeln in einer PVC-Blisterpackung verpackt.

Copaxone ist erhältlich in Packungen mit 3 oder 12 Fertigspritzen mit je 1 ml Injektionslösung oder einer Bündelpackung mit 36 (3 Packungen mit 12) Fertigspritzen mit je 1 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

90395.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt