

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

*Das durchschnittliche Molekulargewicht der Glatirameracetat-Mischung liegt im Bereich von 5.000 bis 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Zusammensetzung kann kein spezifisches Polypeptid mit einer bestimmten Aminosäuresequenz charakterisiert werden, obwohl die endgültige Glatirameracetat-Zusammensetzung nicht vollkommen zufällig ist.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare Lösung frei von sichtbaren Teilchen.

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 5,0–7,0 und eine Osmolarität von etwa 265 mOsmol/L.

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 AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt 20 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als einmal tägliche subkutane Injektion.

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 keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien oder Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg **Copaxone** subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Zur Anwendung von **Copaxone** bei Kindern unter 12 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 den darauf folgenden 30 Minuten von medizinischem Fachpersonal zu überwachen.

Die Injektionsstelle ist jeden Tag 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:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Glatirameracetat oder Mannitol,
- 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.

Innerhalb von Minuten nach einer Injektion von **Copaxone** können Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie. Der Patient ist vom behandelnden Arzt über das mögliche Auftreten solcher Reaktionen aufzuklären. Die meisten dieser Reaktionen 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 bzw. einen Notfallarzt benachrichtigen. Über die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der betreffende 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 verabreicht 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 einzu-

leiten und die Behandlung mit **Copaxone** abzurechnen.

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 bisher nicht systematisch untersucht.

Beobachtungen aus den vorhandenen klinischen Studien sowie Erfahrungen nach der Markteinführung deuten nicht auf signifikante Wechselwirkungen von **Copaxone** mit anderen häufig bei MS-Patienten angewendeten Therapien hin, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden für eine Dauer von bis zu 28 Tagen.

In-vitro-Untersuchungen deuten an, dass Glatirameracetat in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden wird. 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: Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glatirameracetat bei Schwangeren vor. Tierversuche sind unzureichend bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, Embryonal-/Fetalentwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Über ein potenzielles Risiko für den Menschen ist nichts bekannt. **Copaxone** darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Während der Anwendung dieses Arzneimittels sollten kontrazeptive Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit: Daten zum Übergang von Glatirameracetat, seiner Metaboliten oder deren Antikörper in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei der Gabe von **Copaxone** an eine stillende 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In allen klinischen Studien 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** behandelt wurde (70 %), höher als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle in klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung ge-

hören: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entzündung, Überempfindlichkeit und seltene Fälle von Lipodystrophie und Hautnekrose.

Als unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde eine Reaktion in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome beschrieben: Gefäßerweiterung (Erröten), 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** behandelt wurden, gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

In der folgenden Tabelle sind alle unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die häufiger bei mit **Copaxone** behandelten als bei mit Placebo behandelten Patienten auftraten. Die Daten wurden erhoben aus vier grundlegenden, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien, in denen

insgesamt 512 Patienten mit **Copaxone** 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** 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** behandelte Patienten und 238 mit Placebo behandelte Patienten ein, die bis zu 36 Monate behandelt wurden.

In der oben erwähnten vierten Studie folgte dem placebo-kontrollierten Zeitraum eine offene Behandlungsphase (siehe Abschnitt 5.1). 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

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*		Krampfaderen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*	Husten, saisonale Rhinitis	Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstörungen der Lunge, Gefühl des Erstickens

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100, ≤ 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000, ≤ 1/100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	anorektale Funktionsstörungen, Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen*	Kolitis, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung der Speicheldrüse
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash*	Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Störungen der Haut*, Urtikaria	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- 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*, Gesichtsoedem*, 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.

mit **Copaxone** behandelten MS-Patienten stammen aus nicht kontrollierten klinischen Studien und aus Erfahrungen mit **Copaxone** nach Markteinführung.

Die folgenden Nebenwirkungsberichte stammen von MS-Patienten, die in unkontrollierten Studien mit **Copaxone** behandelt wurden, und aus Erfahrungen mit **Copaxone** nach der Markteinführung: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich seltener Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen, (> 1/10.000 und < 1/1.000).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Von wenigen Fällen einer Überdosierung von **Copaxone** (bis zu 300 mg Glatirameracetat) wurde berichtet. In diesen Fällen traten keine anderen als die in Abschnitt 4.8 erwähnten 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 auf 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 Verabreichung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden.

det 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 Verabreichung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Insgesamt wurden 269 Patienten in drei kontrollierten Studien mit **Copaxone** behandelt. Bei der ersten handelte es sich um eine Studie über zwei Jahre mit 50 Patienten (**Copaxone** n = 25, Placebo n = 25), bei denen gemäß den damals gültigen Standardkriterien eine schubförmig remittierende MS diagnostiziert wurde und die in den letzten beiden Jahren mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen hatten. Die zweite Studie mit denselben Einschlusskriterien schloss 251 Patienten ein, die bis zu 35 Monate behandelt wurden (**Copaxone** n = 125, Placebo n = 126). Die dritte Studie, eine Studie über 9 Monate, umfasste 239 Patienten (**Copaxone** n = 119, Placebo n = 120). Die Einschlusskriterien dieser Studie waren ähnlich zu denen der ersten und zweiten Studie, bei diesen Patienten konnte zusätzlich mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion im MRT nachgewiesen werden. Bei MS-Patienten, die in klinischen

Studien **Copaxone** erhielten, wurde eine signifikante Reduktion der Anzahl der Schübe im Vergleich zu Placebo beobachtet.

In der größten kontrollierten Studie wurde die Schubrate um 32 % reduziert, von 1,98 unter Placebo auf 1,34 unter Glatirameracetat.

Langzeitdaten über bis zu 12 Jahre liegen von 103 mit **Copaxone** behandelten Patienten vor.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich **Copaxone** gegenüber Placebo günstig auf die kernspintomografischen (MRT) Parameter der schubförmig remittierenden MS auswirkt.

Copaxone hatte jedoch keinen günstigen Einfluss auf die Progression von Behinderungen bei Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS.

Es ist nicht nachgewiesen, dass die Behandlung mit **Copaxone** die Dauer oder den Schweregrad eines Schubes beeinflusst.

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

Einmaliges auf eine Multiple Sklerose hinweisendes Ereignis

Eine placebo-kontrollierte Studie schloss 481 Patienten (**Copaxone** n = 243, Placebo n = 238) mit einem einzelnen, klar definierten, monofokalen neurologischen Ereignis und einem MRT-Befund ein, der stark auf eine MS hindeutete (mindestens zwei zerebrale Läsionen im T2-gewichteten MRT mit einem Durchmesser über 6 mm). Jede andere Erkrankung, auf die die Symptome des Patienten hinweisen konnten, musste ausgeschlossen sein. Dem placebo-kontrollierten Zeitraum folgte eine offene Behandlung: Patienten, die entweder MS Symptome präsentierten oder für drei Jahre asymptomatisch waren, was auch immer zuerst auftrat, wurden für eine aktive Arzneimittelbehandlung in einer offenen Behandlungsphase über einen weiteren Zeitraum von zwei Jahren, aber höchstens für eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 5 Jahren, bestimmt. Von den anfangs 243 randomisierten Patienten für **Copaxone** setzten 198 die **Copaxone**-Behandlung in der offenen Phase fort. Von den anfangs 283 randomisierten Patienten für Placebo wechselten 211 zur **Copaxone**-Behandlung.

Während der bis zu dreijährigen placebo-kontrollierten Phase verzögerte **Copaxone** die Progression vom ersten klinischen Ereignis zu einer klinisch gesicherten Multiple Sklerose (CDMS) gemäß der Poser-Kriterien in statistisch signifikanter und klinisch relevanter Weise, entsprechend einer Risikoreduktion um 45 % (Hazard Ratio = 0,55; 95 % Konfidenzintervall [0,40; 0,77], p-Wert = 0,0005). Der Anteil an Patienten, der eine klinisch gesicherte MS entwickelte, betrug 43 % in der Placebo-Gruppe und 25 % in der **Copaxone**-Gruppe.

Der positive Effekt von **Copaxone** im Vergleich zu Placebo wurde auch in zwei se-

kundären MRT-Endpunkten gezeigt: Anzahl an neuen T2-Läsionen und Volumen der T2-Läsionen.

Bei Patienten mit unterschiedlichen Ausgangssymptomen wurden *Post-hoc*-Subgruppen-Analysen durchgeführt, die dazu dienen sollten, eine Population mit einem hohen Risiko für einen zweiten Schub zu identifizieren. Bei Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn im MRT-Befund mindestens eine T1-Gadolinium-anreichernde Läsion und 9 oder mehr T2-Läsionen aufwiesen, betrug das Risiko, in 2,4 Jahren eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, 50 % unter Placebo und 28 % unter **Copaxone**. Bei Patienten mit 9 oder mehr T2-Läsionen vor Behandlungsbeginn entwickelte sich in 2,4 Jahren bei 45 % der Placebo-Patienten eine klinisch gesicherte MS verglichen mit 26 % unter **Copaxone**. Der Einfluss einer frühen Behandlung mit **Copaxone** auf die Langzeitentwicklung der Krankheit ist jedoch auch bei diesen Hochrisiko-Untergruppen unbekannt, da die Studie hauptsächlich darauf ausgelegt war, die Zeitspanne bis zum zweiten Ereignis zu ermitteln. Auf jeden Fall sollte die Behandlung nur für Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden.

Die in der placebo-kontrollierten Phase gezeigte Wirkung wurde im langfristigen Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren aufrechterhalten. Der Zeitverlauf vom ersten klinischen Ereignis zur CDMS wurde durch eine frühe **Copaxone**-Behandlung im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung verlängert, was sich in einer 41%igen Risikosenkung einer früheren gegen eine spätere Behandlung (Risikoquotient = 0,59; 95 % CI [0,44; 0,80], p-Wert = 0,0005) widerspiegelt. Das Verhältnis der Testpersonen, die Fortschritte machten, war in der Gruppe mit verzögertem Start höher (49,6 %) als in der Gruppe mit frühem Start (32,9 %).

Eine gleich bleibende Wirkung, zugunsten einer frühen Behandlung gegenüber einer verzögerten Behandlung über die Zeit hinweg, hat sich bei der aufs Jahr umgerechneten Anzahl von Läsionen, bei neuen T1-Gadolinium-anreichernde Läsionen (reduziert um 54 %; p < 0,0001), neuen T2-Läsionen (reduziert um 42 %; p < 0,0001) und neuen T1-hypointensen Läsionen (reduziert um 52 %; p < 0,0001) über den gesamten Studienzeitraum gezeigt. Ein Reduzierungseffekt zugunsten des frühen Behandlungsbeginns versus späterem Behandlungsbeginn wurde auch bei der Gesamtzahl von neuen T1-Gadolinium-anreichernde Läsionen (reduziert um 46 %; p = 0,001), vom T1-Gadolinium-anreichernde Läsionsvolumen (eine Mittelwertdifferenz von -0,06 ml; p < 0,001) und auch bei der Gesamtzahl von neuen T1-hypointensen Läsionen (reduziert um 46 %; p < 0,001) über den gesamten Studienzeitraum gemessen, beobachtet.

Es wurden über 5 Jahre hinweg keine nennenswerten Unterschiede, weder für das hypointense T1-Läsionsvolumen noch für die Hirnatrophie, zwischen den frühen Start- und den verzögerten Startgruppen beobachtet. Die Analyse der Hirnatrophie

zeigte jedoch am letzten beobachteten Wert (angepasst an die Behandlungsdauer) einen Rückgang zugunsten einer frühen Behandlung mit Glatirameracetat (die prozentuale Mittelwertdifferenz bei der Veränderung des Hirnvolumens war 0,28 %; p = 0,0209).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, genetischen Toxizität oder Kanzerogenität erbrachten keine Hinweise auf spezielle Gefährdung von Menschen, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführt sind. Aufgrund fehlender pharmakokinetischer Daten am Menschen können keine Aussagen 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 **Copaxone** 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

zwischen 15°C und 25°C bis zu einem Monat aufbewahrt werden.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Fertigspritze mit *Copaxone* Injektionslösung besteht aus einem 1 ml langen, farblosen mit Nadel ausgerüsteten Typ-I-Glas-Spritzen-Zylinder, einer Kolbenstange aus Polypropylen (optional Polystyrol), einem Gummikolbenstopfen und einem Nadelschutz.

Copaxone ist erhältlich in Packungen mit 7, 28 oder 30 Fertigspritzen mit 1 ml Injektionslösung oder einer Mehrstückpackung mit 90 (3 Packungen mit 30) Fertigspritzen mit 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 müssen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

52069.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. März 2004

Verlängerung der Zulassung:
17. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt