

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copaxone, 20 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 20 mg glatirameeratsetaati* (vastab 18 mg glatirameer-alusele) süstlis.

* Glatirameeratsetaat on sünteetilisest polüpeptiididest koosnev atsetaatsool, mis sisaldab nelja looduses esinevat aminohapet: L-glutaamhapet, L-alaniini, L-türosiini ja L-lüsiini, molaarse fraktsiooni vahemikes vastavalt 0,129...0,153; 0,392...0,462; 0,086...0,100 ja 0,300...0,374. Glatirameeratsetaadi keskmine molekulmass jääb vahemikku 5000...9000 daltonit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge lahus ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Copaxone on näidustatud patsientide raviks, kellel on selgelt avaldunud esimene kliiniline episood ja kellel on määratud suur risk kliiniliselt kinnitatud *Sclerosis multiplex*'i (CDSM) kujunemiseks (vt lõik 5.1).

Copaxone on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *Sclerosis multiplex*'i (SM) haigushoogude sageduse vähendamiseks ambulatoorsetel patsientidel (kes on võimelised kõrvalise abita kõndima). Kliinilistes uuringutes oli neil esinenud vähemalt kaks neuroloogilise düsfunktsiooni hoogu eelneva 2-aastase perioodi jooksul (vt lõik 5.1).

Copaxone ei ole näidustatud primaarselt ega sekundaarselt progresseeruva SM-iga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutel on 20 mg glatirameeratsetaati (üks süstel), manustatuna subkutaanse süstena üks kord ööpäevas.

Käesoleval ajal ei ole teada, kui kaua peab ravi kestma.

Otsus pikaajalise ravi kohta tuleb raviarstil teha individuaalkorras.

Lapsed

Lapsed ja noorukid: Lastel ja noorukitel ei ole teostatud prospektiivseid, randomiseeritud, kontrollitud kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid. Siiski viitavad piiratud avaldatud andmed sellele, et ohutusprofiil 12...18-aastastel noorukitel, kes saavad Copaxone't 20 mg subkutaanselt iga päev, on sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Copaxone kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel ei ole saadaval piisavalt informatsiooni selleks, et anda mingeid soovitusi selle kasutamiseks. Seetõttu ei tohi Copaxone't selles populatsioonis kasutada.

Eakad patsiendid: Copaxone kasutamist eakatel patsientidel ei ole täpsemalt uuritud.

Neerukahjustusega patsiendid: Copaxone kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole täpsemalt uuritud (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Patsientidele tuleb õpetada enda süstimise tehnikat. Meditsiinitöötaja peab patsienti jälgima tema esimese isesüstimise ajal ja 30 minuti jooksul pärast süstet.

Iga päev tuleb valida erinev süstekoht, et vähendada võimalikku ärritust ja valu süstekohal. Sobivad süstekohad isesüstimisel on kõht, käsivarred, puusad ja reied.

4.3 Vastunäidustused

Copaxone on vastunäidustatud:

- ülitundlikkuse korral glatirameeratsetaadi või mannitooli suhtes.
- rasedatel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Copaxone't tuleb manustada ainult subkutaanselt. Copaxone't ei tohi manustada veeni ega lihasesse.

Ravi Copaxone'ga tuleb alustada neuroloogi või SM-ravis kogenud arsti järelevalve all.

Raviarst peab patsiendile selgitama, et minutite jooksul pärast Copaxone manustamist võib esineda mõni järgmistest sümptomitest: vasodilatatsioon (nahaõhetus), valu rinnus, hingamisraskus, palpitatsioonid või tahhükardia. Enamus nendest sümptomitest on lühiajalised ja mööduvad spontaanselt tüsistusi tekitamata. Raskete kõrvaltoimete tekkimisel peab patsient otsekohe lõpetama Copaxone-ravi ja võtma ühendust oma arstiga või kiirabiga. Arsti volitusel võib alustada sümptomaatilist ravi.

Puuduvad tõendid selle kohta, et mõnel kindlal patsientide grupil oleks nende kõrvaltoimete tekkerisk suurem. Siiski on vajalik ettevaatus Copaxone manustamisel patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud südamehaigusi. Selliseid patsiente tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida.

Krampidest ja/või anafülaktoidsetest või allergilistest reaktsioonidest on teatatud harva. Harva võib esineda tõsisemaid ülitundlikkusreaktsioone (nt bronhospasm, anafülaksia või urtikaaria). Kui reaktsioonid on raskekujulised, tuleb Copaxone-ravi katkestada ning alustada vastava raviga.

Pikaajalist igapäevast Copaxone-ravi saavate patsientide vereseerumist avastati glatirameeratsetaat-reaktiivsed antikehad. Antikehade maksimaalne kontsentratsioon saavutati keskmiselt 3...4 kuud kestnud ravi järel, seejärel tase vähenes ja jäi püsima algtasemest veidi kõrgemates väärtustes.

Puuduvad tõendid selle kohta, et glatirameeratsetaat-reaktiivsed antikehad neutraliseerivad või et nende teke mõjutab Copaxone kliinilise toime tõhusust.

Neerukahjustusega patsientidel tuleb Copaxone-ravi ajal jälgida neerufunktsiooni. Kuigi puuduvad tõendid immuunkomplekside glomerulaarsest depositsioonist patsientidel, ei saa seda võimalust välistada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Copaxone koostoimeid teiste ravimitega ei ole ametlikult hinnatud.

Puuduvad andmed koostoime kohta beeta-interferooniga.

Copaxone't ja samaaegselt kortikosteroide saavatel patsientidel on sagedamini esinenud reaktsioone süstekohas.

In vitro uuringud viitavad sellele, et veres olev glatirameeratsetaat seondub suures osas vereplasma valkudega, kuid vastastikust väljatõrjumist fenütoiini või karbamasepiiniga ei esine. Siiski, kuna Copaxone võib teoreetiliselt mõjutada vereplasma valkudega seonduvate ravimite levikut organismis, siis tuleb selliste ravimite samaaegset kasutamist hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed andmed glatirameeratsetaadi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on ebapiisavad, et hinnata mõju rasedusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele ei ole teada. Copaxone on raseduse ajal vastunäidustatud.

Selle ravimi kasutamise ajal tuleb kaaluda kontratseptiivide kasutamist.

Imetamine

Andmed glatirameeratsetaadi, selle metaboliitide või antikehade eritumise kohta rinnapiima on puudulikud. Copaxone't tuleb imetavatele emadele manustada ettevaatusega. Kaaluda tuleks suhtelist riski ja kasu nii emale kui lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikides kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks reaktsioonid süstekohal ja neist teatati enamikul Copaxone't saanud patsientidel. Kontrollitud uuringutes oli patsientide arv, kellel esines see reaktsioon vähemalt ühel korral, Copaxone-ravi saanute hulgas suurem (70%) kui platseebogrupis (37%). Kõige sagedasemad süstekohareaktsioonid, millest Copaxone-ravi saanud patsientidel teatati platseebot saanutega võrreldes sagedamini, olid erüteem, valu, kudede tihkestumine, pruuritus, ödeem, põletik ja ülitundlikkus.

Vahetult pärast süstimist on esinenud reaktsiooni, mis on seotud vähemalt ühe või mitme järgneva sümptomiga: vasodilatatsioon, valu rinnus, hingamisraskus, palpitatsioon või tahhükardia. See reaktsioon võib tekkida minutite jooksul pärast Copaxone süstet. Vähemalt üks sellise manustamisjärgse reaktsiooni sümptomitest esines vähemalt ühel korral 31%-l Copaxone't saanud patsientidest võrreldes 13%-ga platseebogrupis¹.

Kõik kõrvaltoimed, mis esinesid Copaxone't saanud patsientidel sagedamini kui platseebogrupis, on toodud allolevas tabelis. Need andmed pärinevad neljast keskest topeltpimedast platseebokontrollitud kliinilisest uuringust, milles kuni 36 kuu jooksul raviti Copaxone'ga 512 patsienti ja platseeboga 509 patsienti. Kolmes uuringus osalesid ägenemiste ja remissioonidega SM-ga patsiendid, kellest 269 raviti Copaxone'ga ja 271 platseeboga kuni 35 kuu jooksul. Neljandas uuringus osalesid esimese kliinilise episoodiga patsiendid, kellel oli suur risk kliiniliselt kinnitatud SM kujunemiseks; uuring hõlmas 243 Copaxone't ja 238 platseebot saanud patsienti, keda raviti kuni 36 kuu jooksul.

Organsüsteemi klass	Väga sage (>1/10)	Sage (>1/100, ≤1/10)	Aeg-ajalt (>1/1000, ≤1/100)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon, gripp	Bronhiit, gastroenteriit, <i>Herpes simplex</i> , keskkõrvapõletik, riniit,	Abstsess, tselluliit, furunkel, <i>Herpes Zoster</i> , põlonefriit

		hamba abstsess, vaginaalne kandidiaas*	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Healoomuline naha neoplasma, neoplasma	Nahavähk
Vere ja lümfisüsteemi häired		Lümfadenopaatia*	Leukotsütoos, leukopeenia, splenomegalia, trombotsütopeenia, lümfotsüütide morfoloogilised kõrvalekalded
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			Struuma, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isutus, kehakaalu tõus*	Alkoholitalumatus, podagra, hüperlipideemia, naatriumitaseme tõus veres, ferritiinitaseme langus seerumis
Psühhiaatrilised häired	Ärevus*, depressioon	Närvilisus	Ebatavalised unenäod, segasusseisund, eufooriline meeleolu, hallutsinatsioonid, vaenulikkus, mania, isiksuse häire, suitsiidikatse
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Düsgeusia, hüpertoonia, migreen, kõnehäire, süngoop, treemor*	Karpaalkanali sündroom, kognitiivsed häired, krampid, düsgraafia, düsleksia, düstoonia, motoorne düsfunktsioon, müokloonus, neuriit, neuromuskulaarne blokaad, nüstagm, paralüüs, pindluunärvi halvatus, stuupor, nägemisvälja defekt
Silma kahjustused		Kahelinägemine, silma kahjustus*	Katarakt, sarvkesta kahjustus, silmade kuivus, silma verejooks, silmalau ptoos, müdriaas, optiline atroofia
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kõrva kahjustus	
Südame häired		Palpitatsioonid*, tahhükardia*	Ekstrasüstolid, siinusbradükardia, paroksüsmaalne tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon*		Veenilaiendid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe*	Köha, sesoonne riniit	Apnoe, ninaverejooks, hüperventilatsioon, larüngospasm, kopsude kahjustus, lämbumistunne
Seedetrakti häired	Iiveldus*	Anorektaalne häire, kõhukinnisus,	Koliit, käärsoole polüüp, enterokoliit, rõhitsus,

		hambakaaries, düspepsia, düsfaagia, roojapidamatus, oksendamine*	ösofageaalne haavand, periodontiit, rektaalne hemorraagia, süljenäärmete suurenemine
Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates	Kolelitiaas, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*	Ekhümoos, liigne higistamine, pruuritus, naha kahjustus*, urtikaaria	Angioödeem, kontaktdermatiit, nodoosne erüteem, nahasõlm
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia, seljavalu*	Kaelavalu	Artriit, bursiit, küljevalu, lihasatroofia, osteoartriit
Neerude ja kuseteede häired		Kusepakitsus, pollakisuuria, kusepeetus	Hematuuria, neerukivitõbi, kuseteede häired, hälve uriiniproovis
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			Abort
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Rindade suurenemine, erektiivihäire, suguelundite allavaje, priapism, eesnäärme häire, muutus emakakaela limas, munandite häire, tupe verejooks, vulvovaginaalne häire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia, valu rinnus*, süstekoha reaktsioonid*§, valu*	Külmavärinad*, näo turse*, süstekoha atroofia*, lokaalne reaktsioon*, perifeerne turse, turse, püreksia	Tsüst, pohmell, hüpotermia, vahetu süstejärgne reaktsioon, põletik, süstekoha nekroos, limaskestast kahjustus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Vaktsineerimisjärgne sündroom

* Üle 2% kõrgem (>2/100) esinemissagedus Copaxone-ravi grupis võrreldes platseebogrupiga. Sümboliga * tähistamata kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus oli vähem kui 2% või sellega võrdne.

§ Mõiste „süsteemse reaktsioonid“ (erinevad vormid) hõlmab kõiki süstekohas avalduvaid kõrvaltoimeid, välja arvatud süstekoha atroofia ja nekroos, mis on tabelis eraldi välja toodud.

* Hõlmab süstekoha lokaalsest lipoatroofiast tingitud nähtusi.

Eespool kirjeldatutest neljandas uuringus järgnes platseebokontrolliga perioodile avatud ravifaas (vt lõik 5.1). Avatud jälgimisperioodil kestusega kuni 5 aastat ei täheldatud kõrvaltoimeid Copaxone teadaolevast riskiprofiilist.

Harva (>1/10000, <1/1000) on kontrollimata kliiniliste uuringute ja Copaxone turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud SM-patsientide ravimisel Copaxone'ga anafülaktoidsetest reaktsioonidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vähestel juhtudel on teatatud Copaxone üleannustamisest (kuni 80 mg glatirameeratsetaati). Need juhud ei olnud seotud muude kõrvaltoimete tekkega, kui on nimetatud lõigus 4.8.

Suuremate kui 80 mg glatirameeratsetaadi annuste kasutamise kohta kliiniline kogemus puudub.

Kliinilistes uuringutes ei olnud ööpäevased kuni 30 mg glatirameeratsetaadi annused kuni 24 kuu jooksul seotud muude kõrvaltoimete tekkega, kui on nimetatud lõigus 4.8.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunostimulaatorid

ATC-kood: L03AX13

Mehhanism(id), mille kaudu glatirameeratsetaat avaldab oma toimeid SM-patsientidele, ei ole täielikult kindlaks tehtud. Arvatavalt toimib see modifitseerides immuunprotsesse, mida käesoleval hetkel peetakse vastutavaks SM-i patogeneesis. Seda hüpoteesi toetavad leiud uuringutel, mida on läbi viidud, et uurida eksperimentaalse allergilise entsefalomüeliidi (EAE) patogeneesi. See on seisund, mida on indutseeritud mõnedel loomaliikidel, immuniseerides neid kesknärvisüsteemist pärineva müeliini sisaldava materjali vastu ja seda kasutatakse sageli SM-i eksperimentaalse loomudelina. Uuringud loomadel ja SM-i patsientidel lubavad oletada, et pärast manustamist indutseeritakse ja aktiveeritakse perifeerias glatirameeratsetaat-spetsiifilised supressor-T-rakud.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM

Kolmes kontrollitud uuringus raviti Copaxone'ga kokku 269 patsienti. Esimene oli kaheaastane uuring, mis hõlmas 50 patsienti (Copaxone n=25, platseebo n=25), kellel oli diagnoositud ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM tollal kehtinud standardkriteeriumide alusel ja kellel oli olnud vähemalt kaks neuroloogilise düsfunktsiooni hoogu (ägenemist) eelneva kahe aasta jooksul. Teine uuring, millesse patsiente kaasati samade kriteeriumide alusel, hõlmas 251 patsienti, keda raviti kuni 35 kuu jooksul (Copaxone n=125, platseebo n=126). Kolmas uuring kestis üheksa kuud ning hõlmas 239 patsienti (Copaxone n=119, platseebo n=120), sellesse kaasati patsiente esimesele ja teisele uuringule sarnanevate kriteeriumide alusel koos lisakriteeriumiga, et patsientidel pidi olema MRT uuringul vähemalt üks gadoliiniumiga kontrasteeruv kolle.

Copaxone kliinilistes uuringutes SM-patsientidel on näidatud märkimisväärset haigushoogude arvu vähenemist võrreldes platseeboga.

Suurimas kontrollitud uuringus vähenes haigushoogude tase 32% võrra alates 1,98-st platseebo korral kuni 1,34-ni glatirameeratsetaatravi korral.

Andmed mõjust on saadaval 103 kaheteistkümne aasta jooksul Copaxone-ravi saanud patsiendi kohta.

Copaxone'l on võrreldes platseeboga näidatud ka kasulikke toimeid ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i MRI parameetritele.

Copaxone'l puudus siiski kasulik toime ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM-i puude progressioonile.

Puuduvad tõendid, et Copaxone-ravi avaldaks toimet haigushoogude kestusele või raskusele.

Käesoleval hetkel puuduvad tõendid Copaxone kasutamiseks primaarse või sekundaarse progressiivse haigusega patsientidel.

SM-le viitav üksik kliiniline episood

Platseebokontrollitud uuring hõlmas 481 (Copaxone n=243, platseebo n=238) üksiku selgelt väljendunud unifokaalse neuroloogilise ilminguga patsienti, kelle MRI-s olid SM-le viitavad tunnused (T₂-kaalutud MRI kujutisel vähemalt kaks üle 6 mm diameetriga kollet ajukoos). Välistati kõik teised haigused peale SM, mis oleks võinud paremini põhjendada patsiendi nähtusid ja sümptomeid.

Platseebokontrolliga perioodile järgnes avatud ravi periood. Patsiendid, kellel esinesid SM sümptomid või kes olid olnud kolm aastat sümptomitevabad, ükskõik kumb enne saabus, määrati saama ravi toimeainet sisaldava ravimiga uuringu avatud faasis veel kahe aasta jooksul, nii et ravi maksimaalne kestus ei ületanud kokku 5 aastat. 243 patsiendist, kes olid algselt juhuvaliku alusel saanud Copaxone't, jätkas avatud faasis ravi Copaxone'ga 198 patsienti. 238 patsiendist, kes olid algselt juhuvaliku alusel saanud platseebot, viidi avatud faasis Copaxone'le üle 211 patsienti.

Kuni kolm aastat kestnud platseebokontrollitud perioodi jooksul aeglustas Copaxone vastavalt Poser'i kriteeriumitele haiguse progresseerumist esimesest kliinilisest episoodist kliiniliselt kinnitatud hulgiskleroosiks (CDMS, *clinically definite multiple sclerosis*) statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral, vastav risk vähenes 45% (riskisuhe = 0,55; 95% usaldusintervall [0,40; 0,77], $p=0,0005$). Kliiniliselt kinnitatud CDMS kujunes 43% patsiendil platseebogrupist ja 25%-l Copaxone-ravi grupist.

Copaxone-ravi soodne toime platseeboga võrreldes ilmnas ka kahes teiseses MRI tulemusnäitajas, s.o uute T_2 kollete arv ja T_2 kollete maht.

Teise haigushoo kujunemise kõrge riskiga populatsiooni tuvastamiseks viidi erinevate algparameetritega patsientidel läbi *post-hoc* alagrupi analüüsid. Isikutel, kellel esines baas-MRI-l vähemalt üks gd-kontrasteeruv T_1 kolle ning 9 või rohkem T_2 kollet, kujunes 2,4 aasta jooksul kliiniliselt kinnitatud CDMS 50%-l platseeboga ravitud ja 28%-l Copaxone'ga ravitud isikutest. Kui baas-MRI-l esines 9 või enam T_2 kollet, ilmnas kliiniliselt kinnitatud CDMS 2,4 aasta jooksul 45%-l platseebot saanutest võrreldes 26% Copaxone't saanutega. Isegi nendes kõrge riskiga uuringugruppides on siiski teadmata varase Copaxone-ravi mõju haiguse pikaajalisele kulule, kuna uuringu põhieesmärgiks oli hinnata aega teise haigushooni. Igal juhul tuleb ravi kaaluda vaid kõrge riskiga patsientidel.

Platseebokontrolliga faasis täheldatud toime püsis pikaajalisel jälgimisperioodil kuni 5 aasta jooksul. Aeg progresseerumiseni e. CDMS esimese kliinilise nähuni oli pikem, kui Copaxone ravi oli alustatud varem, võrreldes hilise ravi alustamisega, mida näitas riski vähenemine 41% Copaxone varajase *versus* hilise ravi korral (riskimäär = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p -väärtus 0,0005). Ravi hilise alustamise rühmas oli progresseerunud haigusega isikute hulk suurem (49,6%) kui ravi varajase alustamise rühmas (32,9%).

Ajas püsivat positiivset tulemust varajase ravi kasuks võrreldes hilise raviga tõendab kogu uuringuperioodil tekkinud kahjustuste annualiseeritud arv: uute gd-kontrasteeruvate T_1 kollete arv vähenes 54% võrra ($p<0,0001$), uute T_2 kollete arv vähenes 42% võrra ($p<0,0001$) ja uute hüpointensiivsete T_1 kollete arv vähenes 52% võrra ($p<0,0001$). Samuti täheldati kogu uuringuperioodi jooksul varajase ravi puhul hilisega võrreldes suuremat vähenemist uute gd-kontrasteeruvate T_1 kollete arvus (vähenemine 46% võrra, $p=0,001$), gd-kontrasteeruvate T_1 kollete mahus (keskmine erinevus -0,06 ml, $p<0,001$) ning ka uute hüpointensiivsete T_1 kollete arvus (vähenemine 46% võrra, $p<0,001$).

Ravi varajase ja hilise alustamise kohortide võrdlemisel ei leitud viie aasta jooksul olulisi erinevusi hüpointensiivsete T_1 kollete mahus ega ka ajuatroofias. Siiski leiti, et ajuatroofia viimasel hindamisel saadud väärtused (kohandatuna ravi ajale) olid vähenenud varajase GA ravi kasuks (ajumahu protsentuaalse muutuse keskmine erinevus oli 0,28%, $p=0,0209$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi uuringuid ei ole patsientidel läbi viidud. *In vitro* uuringute andmed ja piiratud andmed tervetelt vabatahtlikelt näitavad, et glatirameeratsetaadi subkutaansel manustamisel imendub toimeaine vabalt ja suur osa annusest laguneb juba nahaaluses koes kiirelt väiksemateks fragmentideks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele peale selle informatsiooni, mis sisaldub selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes. Farmakokineetiliste andmete vähesuse tõttu inimestel ei saa toimepiire inimeste ja loomade vahel tuvastada.

Immuunkomplekside depositsioonist neeruglomeerulites teatati vähesel arvul rottidel ja ahvidel, keda raviti vähemalt 6 kuud. 2-aastases uuringus rottidel ei täheldatud mingeid ilminguid immuunkompleksi depositsioonist neeruglomeerulites.

Teatati manustamisjärgsest anafülaksiast sensibiliseeritud loomadel (merisead või hiired). Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Toksilisus süstekohal oli sage leid pärast korduvat manustamist loomadele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Kui süstleid ei saa hoida külmkapis, võib neid hoida toatemperatuuril (15°C...25°C) kuni ühe kuu jooksul üks kord.

Kui Copaxone 20 mg/ml süstlid on pärast nimetatud ühekuulist perioodi veel kasutamata ning originaalpakendis, tuleb neid edasi hoida külmkapis (2°C...8°C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Copaxone süstel koosneb I tüüpi pikast värvitust klaasist silindrist, mille külge on kinnitatud nõel, plastikust varbkolvist, kummist kolvikorgist ja nõelakaitsest.

Copaxone on saadaval 7, 28 või 30 süstlit sisaldavates pakendites (igas süstlis on 1 ml süstelahust) või multipakendis mis sisaldab 90 (3 x 30) süstlit (igas süstlis on 1 ml süstelahust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb ära visata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharmaceuticals Limited
Ridings Point
Whistler Drive
Castleford
West Yorkshire
WF10 5HX
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

527006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.12.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014.