

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coraxone 20 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg glatiramer acetate* που αντιστοιχούν σε 18 mg βάσης glatiramer ανά προγεμισμένη σύριγγα.

*Η glatiramer acetate είναι ένα οξικό άλας συνθετικών πολυπεπτιδίων το οποίο περιέχει 4 αμινοξέα που απαντούνται στη φύση: L-glutamic acid, L-alanine, L-tyrosine και L-lysine με κλάσμα μάζας που κυμαίνεται από 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 και 0,300-0,374, αντίστοιχα. Το μέσο μοριακό βάρος της glatiramer acetate είναι της τάξης των 5.000–9.000 daltons.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Coraxone ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και έχει προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά βεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Coraxone ενδείκνυται για τη μείωση της συχνότητας των υποτροπών σε περιπατητικούς ασθενείς (οι οποίοι είναι σε θέση να περπατήσουν χωρίς βοήθεια) με υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Σε κλινικές δοκιμές η νόσος χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον δύο υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας κατά το διάστημα των προηγούμενων δύο ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Coraxone δεν ενδείκνυται σε πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 20 mg glatiramer acetate (μία προγεμισμένη σύριγγα), χορηγούμενη υποδορίως εφάπαξ ημερησίως.

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ο ασθενής.

Όσον αφορά στη μακρόχρονη αγωγή, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίζει σε

εξατομικευμένη βάση.

Παιδιατρική χρήση: Παιδιά και έφηβοι

Δεν έχουν διεξαχθεί προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ή μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, από περιορισμένα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί φαίνεται ότι το προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών στους οποίους χορηγείται το Coraxone 20 mg υποδορίως την ημέρα είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίζεται σε ενήλικες. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη χρήση του Coraxone σε παιδιά κάτω των 12 ετών και γι' αυτό το Coraxone δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό.

Χρήση σε ηλικιωμένους: Το Coraxone δεν έχει μελετηθεί ειδικότερα σε ηλικιωμένους.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία: Το Coraxone δεν μελετήθηκε ειδικότερα σε ασθενείς με νεφρική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται για να κάνουν τις ενέσεις μόνοι τους και να παρακολουθούνται από νοσηλευτικό προσωπικό την πρώτη φορά που θα κάνουν μόνοι τους την ένεση καθώς και για 30 λεπτά μετά από αυτή.

Κάθε ημέρα πρέπει να επιλέγεται ένα διαφορετικό σημείο για την ένεση, επειδή με αυτό τον τρόπο θα μειωθεί η πιθανότητα ερεθισμού ή άλγους στο σημείο της ένεσης. Τα σημεία για “αυτοένεση” περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους βραχίονες, τα ισχία και τους μηρούς.

4.3 Αντενδείξεις

Το Coraxone αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στην glatiramer acetate ή στη μαννιτόλη
- Εγκύους.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Coraxone πρέπει να χορηγείται μόνο υποδορίως. Το Coraxone δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής οδού.

Η έναρξη της αγωγής με Coraxone θα πρέπει να παρακολουθείται από κάποιο νευρολόγο ή ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή ότι εντός λεπτών μετά την ενέσιμη χορήγηση του Coraxone μπορεί να εμφανισθεί μια αντίδραση συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή (έξαψη), πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων διαρκεί για λίγο και αυτά εξαφανίζονται αυτομάτως χωρίς συνέπειες. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση, ο ασθενής πρέπει να διακόψει αμέσως την αγωγή με Coraxone και να επικοινωνήσει με τη/το γιατρό του ή με κάποιο γιατρό εκτάκτων περιστατικών. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού μπορεί να εφαρμοσθεί συμπτωματική αγωγή.

Δεν υπάρχει κάποια μαρτυρία που να δηλώνει ότι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών βρίσκεται σε ειδικό κίνδυνο από αυτές τις αντιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το Coraxone σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να

παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί ή/και αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας βαριάς μορφής (π.χ. βρογχόσπασμος, αναφυλαξία ή κνίδωση). Σε περίπτωση που οι αντιδράσεις είναι σοβαρές, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί το Coraxone.

Τα ενεργά στην glatiramer acetate αντισώματα ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών κατά τη διάρκεια χρόνιας ημερήσιας αγωγής με Coraxone. Τα μέγιστα επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από θεραπεία διάρκειας κατά μέσο όρο 3-4 μηνών και στη συνέχεια μειώθηκαν και σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα των βασικών τιμών.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι αυτά τα ενεργά στην glatiramer acetate αντισώματα εξουδετερώνονται ή ότι ο σχηματισμός τους ενδέχεται να επηρεάσει την κλινική αποτελεσματικότητα του Coraxone.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία ενώ χορηγείται σε αυτούς Coraxone. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια ένδειξη σπειραματικής εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκων σε ασθενείς, εντούτοις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίσημα δεν έχουν αξιολογηθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Coraxone και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν σε αλληλεπίδραση με ιντερφερόνη βήτα.

Ένα αυξημένο ποσοστό αντιδράσεων της θέσης ένεσης παρουσιάσθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μαζί με το Coraxone και κορτικοστεροειδή.

Σε *in vitro* μελέτη υποδηλώνεται ότι στο αίμα η glatiramer acetate συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά δεν εκτοπίζεται και δεν εκτοπίζει τη φαινωτοΐνη ή την καρβαμαζεπίνη. Παρ' όλα αυτά εφόσον το Coraxone, θεωρητικά, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της glatiramer acetate σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Coraxone αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κατά τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται κάποια αντισυλληπτική προστασία.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν στοιχεία αναφορικά με την έκκριση της glatiramer acetate, των μεταβολιτών της ή των αντισωμάτων στο ανθρώπινο γάλα. Απαιτείται προσοχή όταν το Coraxone

χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο σχετικός κίνδυνος και το όφελος για τη μητέρα και το παιδί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε όλες τις κλινικές μελέτες πολύ συχνά παρατηρήθηκαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης και αναφέρθηκαν από την πλειονότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε αγωγή με Coraxone. Σε ελεγχόμενες μελέτες ο αριθμός των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν τουλάχιστον μια φορά αυτές οι αντιδράσεις, ήταν μεγαλύτερος μετά την αγωγή με Coraxone (70%) έναντι εκείνου που καταγράφηκε από ασθενείς που έλαβαν placebo (37%). Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες αντιδράσεις της θέσης ένεσης, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone έναντι εκείνων με το placebo ήταν ερύθημα, άλγος, σκληρία, κνησμός, οίδημα, φλεγμονή και υπερευαισθησία.

Ως άμεση μετά την ένεση αντίδραση περιγράφηκε μια αντίδραση που συνοδεύεται τουλάχιστον από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: αγγειοδιαστολή, πόνος του θώρακα, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία. Η αντίδραση αυτή δυνατόν να εμφανισθεί εντός λεπτών από τη στιγμή της ένεσης Coraxone. Κατ' ελάχιστον αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά ένα σύμπτωμα από αυτή την άμεση μετά την ένεση αντίδραση από το 31% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone συγκρινόμενο με το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε placebo¹.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Coraxone έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με placebo. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε Coraxone και 509 ασθενείς που έλαβαν placebo μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και έχει προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά βεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Coraxone και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε placebo μέχρι και 36 μήνες.

¹Τα μεμονωμένα στοιχεία της άμεσης μετά την ένεση αντίδρασης περιλαμβάνονται στον πίνακα σύμφωνα με τη σχετική τους συχνότητα.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές (>1/10)	Συχνές (>1/100, ≤1/10)	Όχι συχνές (>1/1.000, ≤1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη, γρίπη	Βρογχίτιδα, γαστρεντερίτιδα, απλός έρπητας, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, οδοντικό απόστημα, κολπική καντιντίαση*	Απόστημα, κυτταρίτιδα, δοθιήνωση, έρπητας ζωστήρας, πυελονεφρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καλόηθες δερματικό νεόπλασμα, νεόπλασμα	Καρκίνωμα δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια*	Λευκοκυττάρωση, λευκοπενία, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία, μορφολογία λευκοκυττάρων μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Βρογχοκήλη, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία, αύξηση σωματικού βάρους*	Δυσανεξία στην αλκοόλη, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμία, νάτριο αίματος αυξημένο, φερριτίνη ορού μειωμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, κατάθλιψη	Νευρικότητα	Μη φυσιολογικά όνειρα, συγχυτική κατάσταση, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ψευδαίσθηση, εχθρότητα, μανία, διαταραχές της προσωπικότητας, απόπειρα αυτοκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπέρταση, ημικρανία, διαταραχές λόγου, συγκοπή, τρόμος*	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, σπασμός, δυσγραφία, δυσλεξία, δυστονία, κινητική δυσλειτουργία, μυοκλωνίες, νευρίτιδα, νευρομυϊκός αποκλεισμός, νυσταγμός, παράλυση περνιαίου νεύρου, εμβρονησία, έλλειμμα στα οπτικά πεδία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, οφθαλμικές διαταραχές*	Καταρράκτης, αλλοίωση του κερατοειδούς, ξηροφθαλμία, αιμορραγία του οφθαλμού, βλεφαρόπτωση, μυδρίαση, ατροφία οπτικού νεύρου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Διαταραχή του ωτός	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών*, ταχυκαρδία*	Έκτακτες συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία παροξυσμική

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές (>1/10)	Συχνές (>1/100, ≤1/10)	Όχι συχνές (>1/1.000, ≤1/100)
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή*		Κιρσοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Βήχας, εποχική ρινίτιδα	Άπνοια, επίσταξη, υπεραερισμός, λαρυγγόσπασμος, διαταραχή πνεύμονα, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Ορθοπρωκτικές διαταραχές, δυσκοιλιότητα, τερηδόνα των οδόντων, δυσπεψία, δυσφαγία, ακράτεια κοπράνων, έμετος*	Κολίτιδα, πολύποδας του παχέος εντέρου, εντεροκολίτιδα, ερυγές, έλκος του οισοφάγου, περιοδοντίδα, αιμορραγία του ορθού, διόγκωση σιελογόνου αδένα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Χολολιθίαση, ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	Εκχύμωση, υπεριδρωσία, κνησμός, διαταραχή δέρματος*, κνίδωση	Αγγειοοίδημα, δερματίτιδα από επαφή, οζώδες ερύθημα, όζος δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, οσφυαλγία*	Αυχεναλγία	Αρθρίτιδα, θυλακίτιδα, λαγόνιο άλγος, μυϊκή ατροφία, οστεοαρθρίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Επιτακτική ούρηση, συχνουρία, κατακράτηση ούρων	Αιματοουρία, νεφρολιθίαση, διαταραχή των ουροφόρων οδών, μη φυσιολογικά ούρα
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου			Αποβολή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Συμφορητική διόγκωση μαστού, στυτική δυσλειτουργία, πρόπτωση πυέλου, πριαπισμός, διαταραχή προστάτη, επίχρισμα τραχήλου μήτρας μη φυσιολογικό, διαταραχή όρχεων, κολπική αιμορραγία, αιδιοκολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα αδυναμίας, πόνος του θώρακα*, αντιδράσεις της θέσης ένεσης*§, άλγος*	Ρίγη*, οίδημα προσώπου*, ατροφία της θέσης ένεσης*, τοπική αντίδραση*, περιφερικό οίδημα, οίδημα, πυρετός	Κύστη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, υποθερμία, φλεγμονή, νέκρωση της θέσης ένεσης, διαταραχή βλεννογόνου υμένα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Σύνδρομο μετά εμβολιασμό

* Επίπτωση μεγαλύτερη από 2% (>2/100) στην ομάδα που χορηγήθηκε το Coraxone έναντι της ομάδας placebo. Ανεπιθύμητη ενέργεια όπου δεν υπάρχει το σύμβολο «*» αντιπροσωπεύει συχνότητα μικρότερη ή ίση με 2%.

§ Ο όρος «αντιδράσεις της θέσης ένεσης» (διαφόρων ειδών) περιλαμβάνει όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα που εμφανίζονται στη θέση της ένεσης εκτός από την ατροφία της θέσης ένεσης και τη νέκρωση της θέσης ένεσης, οι οποίες παρατίθενται ξεχωριστά, στον πίνακα.

* Περιλαμβάνει όρους που έχουν σχέση με την τοπική λιποατροφία στις θέσεις ένεσης.

Σπάνιες (>1/10.000, <1/1000) αναφορές αναφυλακτοειδών αντιδράσεων συλλέχθηκαν από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και στους οποίους χορηγήθηκε Copraxone, καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του Copraxone.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με το Copraxone (μέχρι 80 mg glatiramer acetate). Οι περιπτώσεις αυτές δεν συνδέονται με κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός από αυτές που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.8.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με δόσεις μεγαλύτερες από 80 mg glatiramer acetate.

Σε κλινικές μελέτες, ημερήσιες δόσεις μέχρι 30 mg glatiramer acetate για 24 μήνες δεν σχετίστηκαν με κάποια άλλη ανεπιθύμητη αντίδραση εκτός εκείνων που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 4.8.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να εφαρμόζεται η ανάλογη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλες κυτταροκίνες και ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες.
Κωδικός ATC: L03AX13

Ο(οι) μηχανισμός(οί) με τον(τους) οποίο(ους) η glatiramer acetate ασκεί τη δράση της στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση δεν διασαφηνίζεται πλήρως. Ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα τροποποιώντας την ανοσολογική διαδικασία που θεωρείται σήμερα ότι είναι υπεύθυνη για την παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από τα ευρήματα μελετών που έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί η παθογένεση της πειραματικά προκληθείσας αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας, μια κατάσταση η οποία προκλήθηκε σε διάφορα πειραματόζωα μέσω ανοσοποίησης έναντι ουσίας, που προέρχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιέχει μυελίνη και η οποία συχνά χρησιμοποιείται ως πειραματικό μοντέλο για την πολλαπλή σκλήρυνση.

Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έδειξαν ότι η χορήγησή της προκάλεσε την παραγωγή και την ενεργοποίηση στην περιφέρεια των ειδικών για την glatiramer acetate κατασταλτικών T λεμφοκυττάρων.

Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση:

Συνολικά, 269 ασθενείς έλαβαν Copraxone σε 3 ελεγχόμενες μελέτες. Η πρώτη μελέτη ήταν διετούς διάρκειας και συμμετείχαν σ' αυτή 50 ασθενείς (Copraxone n = 25 και placebo n = 25), οι οποίοι είχαν διαγνωστεί για υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση με βάση τα τυπικά κριτήρια που εφαρμόζονταν εκείνο το χρονικό διάστημα και είχαν τουλάχιστον δύο υποτροπές νευρολογικής δυσλειτουργίας (εξάρσεις) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο

ετών. Στη δεύτερη μελέτη, διάρκειας μέχρι και 35 μηνών, όπου εφαρμόζονταν τα ίδια κριτήρια συμμετοχής, συμμετείχαν 251 ασθενείς (Coraxone n = 125, placebo n = 126). Στην τρίτη μελέτη η οποία ήταν 9μηνης διάρκειας συμπεριλήφθηκαν 239 ασθενείς (Coraxone n = 119, placebo n = 120), όπου τα κριτήρια συμμετοχής ήταν ίδια με εκείνα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης, έχοντας ως συμπληρωματικό κριτήριο ότι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έλαβαν Coraxone, εμφανίσθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό των υποτροπών σε σύγκριση με το placebo. Στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη μελέτη, ο ρυθμός υποτροπής μειώθηκε κατά 32% από 1,98 με το placebo σε 1,34 υπό αγωγή με την glatiramer acetate.

Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την έκθεση μέχρι και για 12 χρόνια από 103 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το Coraxone.

Το Coraxone εμφάνισε επίσης ευεργετικές δράσεις έναντι του placebo στις παραμέτρους της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ως προς την υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

Ωστόσο, το Coraxone δεν εμφάνισε ευεργετική δράση στην εξέλιξη της ανικανότητας των ασθενών με υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.

Δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η αγωγή με Coraxone επιδρά στη διάρκεια ή τη βαρύτητα της υποτροπής.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει μαρτυρία σχετικά με τη χρήση του Coraxone σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα νόσο.

Μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ενδεικτικό πολλαπλής σκλήρυνσης:

Μία ελεγχόμενη με placebo μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 481 ασθενείς (Coraxone n=243, placebo n=238) διεξήχθη σε ασθενείς με σαφώς ορισμένη, μεμονωμένη, νευρολογική μονοεστιακή εκδήλωση και ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, ενδεικτικά πολλαπλής σκλήρυνσης (τουλάχιστον δύο εγκεφαλικές βλάβες στην ακολουθία T₂ της μαγνητικής τομογραφίας, διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 mm). Οποιαδήποτε άλλη νόσος εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί.

Κατά το χρονικό διάστημα των 3 χρόνων, όπου διεξήχθη η ελεγχόμενη με placebo μελέτη, το Coraxone καθυστέρησε την εξέλιξη από το πρώτο κλινικό σύμβαμα έως την κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση σύμφωνα με τα κριτήρια Poser, με στατιστικά σημαντικό και κλινικά εποικοδομητικό τρόπο, αντιστοιχώντας σε μείωση του κινδύνου κατά 45% (σχετικός κίνδυνος = 0,55, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,40, 0,77], τιμή p = 0,0005). Με το Coraxone παρατάθηκε ο χρόνος έως την κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση από 336 ημέρες που ήταν με το placebo σε 722 ημέρες με το Coraxone (25^ο εκατοστημόριο, εκτίμηση κατά Kaplan-Meier). Το ποσοστό των ασθενών που εξελίχθηκε σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ανερχόταν σε 43% για την ομάδα placebo και σε 25% στην ομάδα του Coraxone.

Η ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με το Coraxone έναντι του placebo καταδείχθηκε επίσης σε δύο δευτερογενή καταληκτικά σημεία βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, ήτοι ο αριθμός των νέων

βλαβών στην ακολουθία T₂ και ο όγκος των βλαβών στην ακολουθία T₂.

Έγιναν *post-hoc* αναλύσεις σε υποομάδες κατά την ελεγχόμενη με placebo φάση, με κατά μέσον όρο διάρκεια αγωγής 2,4 χρόνια προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης δεύτερης υποτροπής σε ασθενείς με ποικίλα αρχικά χαρακτηριστικά, τα οποία αντικατοπτρίζουν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Για άτομα με κατ' ελάχιστον μία βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο στην ακολουθία T₁ στην αρχή, η εξέλιξη στην κλινικά σε ποσοστό 52% των ατόμων στα οποία χορηγήθηκε placebo έναντι ποσοστού 28% βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής των ατόμων που χορηγήθηκε Coraxone. Για άτομα, στα οποία αρχικά υπήρχαν 9 ή και περισσότερες βλάβες στην ακολουθία T₂, η εξέλιξη σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση ήταν εμφανής στο 45% των ατόμων υπό placebo έναντι ποσοστού 26% των ατόμων που ήταν υπό Coraxone. Μεταξύ των ατόμων τα οποία αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με στεροειδή κατά την πρώτη τους υποτροπή, ποσοστό 42% των ατόμων υπό placebo εξελίχθηκε σε κλινικά βεβαιωμένη πολλαπλή σκλήρυνση έναντι 26% των ατόμων που ήταν υπό Coraxone. Ωστόσο, η επίδραση της πρώιμης θεραπείας με Coraxone όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της ασθένειας είναι άγνωστη ακόμη και σε αυτές τις υποομάδες υψηλού κινδύνου, επειδή η μελέτη σχεδιάστηκε κυρίως για την εκτίμηση του χρόνου έως τη δεύτερη υποτροπή. Σε κάθε περίπτωση, θεραπεία πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο για ασθενείς, οι οποίοι ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς δεν διεξήχθησαν φαρμακοκινητικές μελέτες. *In vitro* στοιχεία καθώς και περιορισμένα δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι μετά την υποδόρια χορήγηση της *glatiramer acetate*, η δραστική ουσία απορροφάται γρήγορα και ένα μεγάλο μέρος της δόσης αποδομείται ταχέως σε μικρότερα κλάσματα ήδη στον υποδόριο ιστό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτός από τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα άλλα κεφάλαια της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις φαρμακολογικές μελέτες ως προς την ασφάλεια, την τοξικότητα μετά από επανειλημμένη χορήγηση, την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, τη γενετική τοξικότητα ή την καρκινογένεση. Λόγω ελλείψεως φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ανθρώπους δεν μπορούν να καθορισθούν όρια έκθεσης μεταξύ ανθρώπων και ζώων.

Σε ένα μικρό αριθμό αρουραίων και πιθήκων οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών αναφέρθηκε εναπόθεση ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού. Σε μια μελέτη με αρουραίους διάρκειας 2 ετών δεν εντοπίστηκε ένδειξη εναπόθεσης ανοσοσυμπλόκου στο σπείραμα του νεφρού.

Μετά τη χορήγηση σε ευαίσθητοποιημένα ζώα (ινδικά χοιρίδια ή ποντικούς) αναφέρθηκε αναφυλαξία. Η σημασία αυτών των στοιχείων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Μετά την επανειλημμένη χορήγηση σε ζώα η τοξικότητα στη θέση ένεσης ήταν σύνηθες εύρημα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται ο περιέκτης στο εξωτερικό κουτί για να προφυλάσσεται από το φως.

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχεται.

Αν οι προγεμισμένες σύριγγες δεν μπορούν να διατηρηθούν σε ψυγείο, μπορούν να φυλαχθούν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C έως 25 °C) εφάπαξ και μέχρι ένα μήνα.

Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, εάν οι προγεμισμένες σύριγγες Coraxone 20 mg/ml δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και παραμένουν ακόμη στην αρχική τους συσκευασία, πρέπει να μεταφερθούν για φύλαξη σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το ενέσιμο διάλυμα Coraxone περιέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα, η οποία αποτελείται από ένα άχρωμο γυάλινο κύλινδρο (τύπος γυαλιού I), ένα πλαστικό έμβολο και ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης.

Θα διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 7 και 28 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ο όγκος του διαλύματος που περιέχει η σύριγγα είναι 1 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Δικαιούχος σήματος:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Science Based Industries Campus

Har Hotzvim

Jerusalem 91010
Ισραήλ

- Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Teva Pharmaceuticals Ltd.
5 Chancery Lane, Clifford's Inn
London EC4A 1BU
Ηνωμένο Βασίλειο

- Διανομέας:

sanofi-aventis ΑΕΒΕ
Λεωφ. Συγγρού 348
Κτήριο Α΄
176 74 Καλλιθέα
Τηλ.: 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

58960/16.09.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:**

22.09.2004

- **Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:**

16.09.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22.06.2010