

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copaxone 20 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku (1 ml injektionestettä) sisältää glatirameeriasetaattia* 20 mg, vastaten 18 mg glatirameeria.

* Glatirameeriasetaatti on synteettisten polypeptidien asetaattisuola, joka sisältää neljää luonnossa esiintyvää aminohappoa, eli L-glutamiinihappoa (mooliosuus: 0,129–0,153), L-alaniinia (mooliosuus 0,392–0,462), L-tyrosiinia (mooliosuus: 0,086–0,100) ja L-lysiiniä (mooliosuus: 0,300–0,374). Glatirameeriasetaatin keskimääräinen molekyylipaino vaihtelee 5 000 - 9 000 daltonin välillä. Monimutkaisen rakenteensa takia glatirameeriasetaatin koostumusta, mukaan lukien polypeptidien täydellistä aminohapposekvenssiä, ei voida täysin määrittellä, vaikka lopullinen glatirameeriasetaatin koostumus ei olekaan täysin satunnainen.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos ilman näkyviä hiukkasia.

Injektionesteen pH-arvo on 5,5 - 7,0 ja sen osmolaarisuus on noin 265 mOsmol/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Copaxone on tarkoitettu multippliskleroosin (MS) relapsoivien muotojen hoitoon (ks. kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

Copaxonea ei ole tarkoitettu primaarisesti tai sekundaarisesti etenevän MS-taudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Copaxone-hoito on aloitettava neurologin tai MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos aikuisille on 20 mg glatirameeriasetaattia (yksi esitäytetty ruisku Copaxonea), annettuna ihonalaisena injektiona kerran päivässä.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka pitkään potilaan hoitoa on jatkettava.

Hoitavan lääkärin on tehtävä päätös pitkäaikaisesta hoidosta yksilöllisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Copaxonen käyttöä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ei ole erikseen tutkittu (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Copaxonea ei ole erikseen tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Glatirameeriasetaatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Rajallisten julkaistujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili 20 mg Copaxonea joka päivä ihon alle saavilla 12–18-vuotiailla nuorilla olisi kuitenkin vastaavanlainen kuin aikuisilla. Copaxonen käytön suosittelemiseen alle 12-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla riittävästi tietoa, minkä vuoksi Copaxonea ei pidä käyttää tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Copaxone annetaan ihon alle.

Potilaille pitää opastaa pistotekniikka. Heidän on oltava terveydenhuoltohenkilön valvonnassa ensimmäisen pistoksen aikana ja vielä 30 minuuttia sen jälkeen.

Pistospaikkaa on vaihdettava päivittäin, sillä se vähentää ärsytyksen tai kivun mahdollista esiintymistä injektiokohdassa. Sovelaita pistospaikkoja ovat vatsa, käsivarret, pakarat ja reidet.

Jos potilas haluaa, hän voi käyttää pistämiseen CSYNC-autoinjektoria. Kyseinen autoinjektorin on hyväksytty käytettäväksi vain Copaxone-lääkkeen kanssa, eikä sen toimivuutta ole testattu minkään muun valmisteen kanssa. CSYNC-autoinjektoria on käytettävä sen valmistajan laatimien käyttöohjeiden mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Copaxone on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (glatirameeriasetaatille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Copaxone on ainoastaan tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Copaxonea ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

Hoitavan lääkärin pitää selvittää potilaalle, että muutamia minutteja Copaxone-injektion jälkeen potilaalle saattaa ilmaantua reaktio, johon liittyy ainakin jokin seuraavista oireista: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, hengenahdistus, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.8). Pääosa näistä reaktioista on lyhytkestoisia ja ne päättyvät spontaanisti ilman mitään jälkiseurauksia. Mikäli havaitaan vaikea häiritsevä vaikutus, potilaan on lopetettava Copaxone-hoito välittömästi ja otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai päivystyspoliklinikalle. Oireenmukainen hoito voidaan aloittaa lääkärin harkinnan mukaan.

Näyttöä ei ole siitä, että joillakin tietyillä potilasryhmillä olisi erityinen riski näihin reaktioihin.

Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa Copaxonea potilaille, joilla on aiemmin ollut häiriöitä sydämen toiminnassa. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Kouristuksia ja/tai anafylaktoidisia tai allergisia reaktioita on raportoitu harvoin.

Vakavia yliherkkyysreaktioita (esim. bronkospasmeja, anafylaksiaa tai urtikariaa) voi esiintyä harvoin. Jos reaktiot ovat vaikeita, on aloitettava asiaankuuluva hoito, ja Copaxonen käyttö on lopetettava.

Glatirameeriasetaatti-reaktiivisia vasta-aineita on havaittu potilaiden seerumista Copaxonen päivittäisen pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Maksimipitoisuudet saavutettiin keskimäärin 3-4 kuukauden hoidon kuluttua ja sen jälkeen pitoisuudet laskivat ja stabiloituivat tasoon, joka on hieman lähtötasoa korkeampi.

Ei ole näyttöä siitä, että nämä glatirameeriasetaatti-reaktiiviset vasta-aineet olisivat neutraloivia tai että niiden muodostuminen todennäköisesti vaikuttaisi Copaxonen kliiniseen tehoon.

Munuaisten toimintaa on tarkkailtava Copaxone-hoidon aikana munuaisten vajaatoimintapotilailla. Vaikka ei ole näyttöä immunokompleksien keräytymisestä glomeruluksiin näillä potilailla, tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Copaxonen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita maksavaurioita (kuten hepatiittia ikteruksen kera, maksan vajaatoimintaa ja yksittäistapauksissa maksansiirtoja). Maksavauriot ilmenivät päivien tai jopa vuosien kuluttua Copaxone-hoidon aloittamisesta. Useimmat vaikean maksavaurion tapaukset paranivat, kun hoito keskeytettiin. Joissakin tapauksissa näitä reaktioita on ilmennyt liiallisen alkoholin käytön, olemassa olevan tai aiemmin ilmenneen maksavaurion sekä muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaita on seurattava säännöllisesti maksavaurion merkkien varalta ja heitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heillä ilmenee maksavaurion oireita. Kliinisesti merkittävän maksavaurion ilmetessä on harkittava Copaxone-hoidon keskeyttämistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Copaxonen ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole virallisesti arvioitu.

Meneillään olevat kliiniset tutkimukset sekä markkinoille tulon jälkeen kertynyt käytännön kokemus eivät viittaa minkäänlaisiin merkittäviin yhteisvaikutuksiin Copaxonen ja muiden, yleisesti MS-taudissa käytettävien hoitomuotojen välillä (mukaan lukien kortikosteroidien samanaikainen käyttö korkeintaan 28 vuorokauden ajan).

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti sitoutuu vahvasti veressä plasman proteiineihin, mutta fenytoiini tai karbamatsepiini eivät syrjäytä Copaxonea eikä Copaxone syrjäytä fenytoiinia tai karbamatsepiinia. Kuitenkin, koska Copaxonella on teoreettisesti mahdollisuus vaikuttaa proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden jakautumiseen, näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on valvottava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Copaxonen käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

Imetys

Glatirameeriasetaatin fysikokemialliset ominaisuudet ja sen vähäinen imeytyvyys peroraalisessa käytössä viittaavat siihen, että vastasyntyneiden/imeväisikäisten altistuminen glatirameeriasetaatille rintamaidon kautta olisi merkityksetön. Minkäänlaisia glatirameeriasetaatin aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia ei ole havaittu markkinoille tulon jälkeen kertyneessä, rajallisessa ihmisdatassa eikä eräissä retrospektiivisessä non-interventiotutkimuksessa, jossa verrattiin 60 imetettävänä olevaa lasta, joiden äidit altistuivat glatirameeriasetaatille, 60 imetettävänä olevaan lapseen, joiden äidit eivät altistuneet millekään sairauden kulkua muuttavalle hoidolle.

Copaxone-lääkettä voi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa injektiokohdan reaktioita havaittiin kaikkein yleisimpänä haittavaikutuksena, ja suurin osa Copaxonea saaneista potilaista raportoi niitä. Kontrolloiduissa tutkimuksissa näitä reaktioita ainakin kerran raportoineiden potilaiden määrä oli suurempi Copaxone-hoidon aikana (70 %) kuin lumelääkepiestosten yhteydessä (37 %). Yleisimmin raportoidut injektiokohdan reaktiot kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen olivat eryteema, kipu, paukama, kutina, turvotus, tulehdus, yliherkkyys sekä harvoissa tapauksissa lipoatrofia ja ihonekroosi.

Reaktiota, johon liittyy vähintään yksi seuraavista oireista, on kuvattu välittömänä injektion jälkeisenä reaktiona: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, dyspnea, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.4). Tämä reaktio voi ilmetä muutamia minutteja Copaxone-injektion jälkeen. Vähintään kerran ainakin yhden reaktion oireista raportoi 31 % potilaista, jotka saivat Copaxonea, ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä käytössä tunnistetut haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot kliinisistä tutkimuksista on kerätty neljästä keskeisestä lumelääkekontrolloidusta, kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat Copaxonea ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesti etenevästä MS-taudista (RRMS) osallistui 269 potilasta, jotka saivat Copaxonea ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 35 kuukautta. Neljänteen tutkimukseen potilailla, joilla oli ollut ensimmäinen kliininen episodi ja joilla arvioitiin olevan suuri riski kliinisesti varman multipeliskleroosin (CDMS) kehittymiseen, osallistui 243 potilasta, jotka saivat Copaxonea ja 238 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 36 kuukautta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	infektio flunssan kaltaiset oireet	bronkiitti gastroenteriitti <i>herpes simplex</i> välikorvatulehdus nuha hammasabsessi emättimen hiivasienitulehdus*	paise selluliitti furunkkeli <i>herpes zoster</i> pyelonefriitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		ihon benigni neoplasma neoplasma	ihosyöpä		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi leukopenia splenomegalia trombosytopenia lymfosyyttien epänormaali rakenne		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys			
Umpieritys			struuma hypertyreoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitus		ruokahaluttomuus painon lisääntyminen*	alkoholi-intoleranssi kihti hyperlipidemia hypernatremia matala seerumin ferritiini		
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus* masennus	hermostuneisuus	epätavalliset unet sekavuustila euforinen mieliala hallusinaatit vihamielisyys mania persoonallisuuden häiriöt itsemurhayritys		
Hermosto	päänsärky	makuhäiriö hypertonia migreeni puhehäiriöt pyörtyminen vapina*	rannekanava-oireyhtymä kognitiiviset häiriöt kouristukset dysgrafia dysleksia dystonia liikehäiriöt myoklonus neuritti hermo-lihassalpaus nystagmus paralyysi pohjehieron halvaus tokkura näkökentän vajo		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Silmät		diplopia silmän häiriöt*	kaihi sarveiskalvon vaurio kuivat silmät silmän verenvuoto riippuluomi mydriaasi näköhermon surkastuma		
Kuulo ja tasapainoelin		korvan toimintahäiriöt			
Sydän		palpitaatiot* takykardia*	ekstrasystole sinusbradykardia paroksysmaalinen takykardia		
Verisuonisto	vasodilataatio*		suonikohjut		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	dyspnea*	yskä kausiluonteinen nuha	apnea nenäverenvuoto hyperventilaatio laryngospasmi keuhkojen toimintahäiriöt tukehtumisen tunne		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt ummetus hammaskaries dyspepsia nielemishäiriö ulosteinkontinenssi oksentelu*	koliitti koolonpolyyyppi enterokoliitti röyhtäily ruokatorven haavauma parodontiitti peräsuolen verenvuoto sylkirauhasen liikakasvu		
Maksa ja sappi		muutokset maksan toimintakokeissa	kolelitiiasi hepatomegalia	toksinen hepatiitti maksavaurio	maksan vajaatoiminta [#]
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma*	mustelmat liikahikoilu kutina ihovauriot* urtikaria	angioedeema kosketusihottuma <i>erythema nodosum</i> ihon kyhmyt		
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu selkäkipu*	niskakipu	artriitti bursiitti kylkikipu lihasatrofia osteoartriitti		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamispakko tiheävirtsaus virtsan retentio	hematuria munuaiskivitauti virtsatien häiriöt poikkeava virtsalöydös		
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus erektiohäiriöt lantion pohjan laskeuma priapismi eturauhasen häiriöt poikkeava PAPA-löydös kivesten häiriöt emättimen verenvuoto vulvovaginaaliset häiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia rintakipu* injektio- kohdan reaktiot*§ kipu*	vilunväristykset* kasvojen turvotus* injektio- kohdan atrofia * paikallinen reaktio* raajojen turvotus turvotus kuume	kysta krapuloireet hypotermia välitön injektio- jälkeinen reaktio tulehdus injektio- kohdan nekroosi limakalvovaurio		
Vammat ja myrkytykset			rokotuksen jälkeisten oireiden kaltainen reaktio		

* yli 2 % (> 2/100) korkeampi esiintyvyys Copaxonella hoidetussa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Haittavaikutukset, joiden yhteydessä ei ole *-merkkiä, kuvaavat alle tai tasan 2 %:n esiintyvyyttä.

§ Termi 'Injektio-
kohdan reaktiot' (erityyppiset) sisältää kaikki haittavaikutukset, jotka esiintyvät injektio-
kohdassa pois lukien injektio-
kohdan atrofian ja injektio-
kohdan nekroosin, jotka esitetään erikseen taulukossa.

* Sisältää termit, jotka liittyvät paikalliseen lipoatrofiaan injektio-
kohdissa.

Muutamia tapauksia on raportoitu maksansiirron yhteydessä.

Neljännessä edellä mainitussa tutkimuksessa lumelääkekontrolloitua vaihetta seurasi avoin jatkovaihe (ks. kohta 5.1). Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa ei todettu muutoksia Copaxonen tunnetussa riskiprofiilissa, kun lääkitystä annettiin yhteensä enintään viiden vuoden ajan.

Seuraavat haittavaikutustiedot on kerätty Copaxonea saaneilta MS-potilailta kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen: yliherkkyysoireet (mukaan lukien harvinaiset anafylaksiatapaukset; > 1/10 000, < 1/1 000).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Copaxonen yliannostuksesta (300 mg:aan glatirameeriasetaattia asti) on raportoitu muutamia tapauksia. Näihin tapauksiin ei liittynyt muita haittavaikutuksia kuin kohdassa 4.8 mainitut.

Hoito

Yliannostustapauksissa potilasta pitää tarkkailla ja hänelle on aloitettava asiaankuuluva oireenmukainen ja tukihoido.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, muut immunostimulantit
ATC-koodi: L03AX13.

Vaikutusmekanismi

Glatirameeriasetaatin vaikutusmekanismeja/relapsoivissa MS-taudin muodoissa ei täysin tunneta. Sen kuitenkin ajatellaan vaikuttavan modifioimalla immuuniprosesseja. Eläintutkimusten sekä MS-potilaille tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti vaikuttaisi luontaisen immuuteetin soluihin, mukaan lukien monosyytit, dendriittisolut ja B-solut, mikä puolestaan muokkasi B- ja T-solujen toimintoja aikaansaaden anti-inflammatoristen ja säätelevien sytokiinien vapautumista. Ei kuitenkaan tiedetä, välittyvätkö lääkkeen terapeuttiset vaikutukset edellä kuvattujen soluvaikutusten kautta, sillä MS-taudin patofysiologia tunnetaan vain osittain.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomaisesti etenevä MS-tauti (RRMS):

Yhteensä 269 potilasta on hoidettu Copaxonella kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa. Ensimmäinen oli kaksivuotinen tutkimus 50 potilaalle (Copaxone n = 25, lumelääke n = 25); joilla diagnosoitiin aaltomaisesti etenevä multipeliskleroosi silloisten soveltuvien kriteerien mukaan ja joilla oli ollut vähintään kaksi neurologista pahenemisvaihetta edeltävän kahden vuoden aikana. Toiseen tutkimukseen, jossa käytettiin samoja sisäänottokriteereitä, osallistui 251 potilasta (Copaxone n = 125, lumelääke n = 126), joita hoidettiin 35 kuukauden ajan. Kolmannessa, yhdeksän kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, joka käsitti 239 potilasta (Copaxone n = 119, lumelääke n = 120), käytettiin samoja sisäänottokriteereitä kuin ensimmäisessä ja toisessa tutkimuksessa, ja lisäksi potilailla piti olla vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio MRI-kuvauksessa.

MS-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa havaittiin merkittävä väheneminen relapsien määrässä Copaxonella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmiin.

Laajimmassa kontrolloidussa tutkimuksessa relapsien määrä väheni glatirameeriasetaatilla 32 % lumelääkkeellä saadusta arvosta 1,98 arvoon 1,34.

Altistusdataa on saatavilla 12 vuoden ajalta 103:sta Copaxonella hoidetusta potilaasta.

Aaltomaisesti etenevässä MS-taudissa MRI-parametreilla arvioituna Copaxone on myös osoittanut suotuisia vaikutuksia lumelääkkeeseen verrattuna.

Kontrolloituun tutkimukseen 9001/9001E osallistui 251 potilasta, joiden tilaa seurattiin enimmillään 35 kk:n ajan (mukaan lukien sokkoutettu 9001-tutkimuksen jatkovaihe 9001E). Kumulatiiviset osuudet potilaista, joilla todettiin toimintakykyä heikentävien oireiden etenemistä 3 kk:ssa, olivat 29,4 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä ja 23,2 % Copaxone-ryhmässä ($p = 0,199$).

Copaxone hoidolla ei ole osoitettu vaikutusta relapsien keston tai vaikeusasteeseen. Tällä hetkellä ei ole näyttöä Copaxonen käytöstä potilailla, joilla on primaaristi tai sekundaarisesti progressiivinen sairaus.

Yksittäinen kliininen demyelinaatiotapahtuma, joka viittaa MS-tautiin:

Yksi lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 481 potilasta (Copaxone $n = 243$, lumelääke $n = 238$) tehtiin potilailla, joilla oli selvästi määriteltävissä oleva, yksittäinen, yhdeltä keskushermostoalueelta ilmenevä neurologinen oire ja magneettikuvauksessa osoitettuja selkeitä viitteitä MS-taudista (ainakin kaksi yli 6 mm:n halkaisijaltaan olevaa T₂-painotteista leesiota aivojen MRI:ssä). Kaikki muut sairaudet, jotka voisivat selittää paremmin potilaalla ilmeneviä merkkejä ja oireita, tuli sulkea pois. Lumelääkekontrolloitua tutkimusvaihetta seurasi avoin hoitajakso. Potilaat, joilla ilmeni MS-tautiin viittaavia oireita tai jotka säilyivät oireettomina kolmen vuoden ajan (riippuen siitä kumpi tapahtuma ilmeni ensin), siirrettiin avoimeen hoitajaksoon vielä kahdeksi vuodeksi siten, että kokonaishoitoajaksi tuli enimmillään viisi vuotta. Niistä 243 potilaasta, jotka alun alkaen satunnaistettiin saamaan Copaxonea, 198 jatkoi Copaxone-hoitoaan avoimen tutkimusjakson ajan. Niistä 238 potilaasta, jotka alussa satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, 211 vaihtoi Copaxoneen avointa jatkotutkimusta varten.

Jopa kolme vuotta kestäneen lumekontrolloidun vaiheen aikana Copaxone viivytti taudin etenemistä ensimmäisestä kliinisestä oireesta kliinisesti varmaan multipeliskleroosiin (CDMS) Poserin kriteerien mukaan tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi, vastaten riskin pienenemistä 45 %:lla (riskisuhde = 0,55; 95 %:n luottamusväli 0,40 - 0,77; p -arvo = 0,0005). CDMS kehittyi 43 %:lle lumeryhmän potilaista ja 25 %:lle Copaxone-ryhmän potilaista.

Copaxone-hoidon myönteinen vaikutus verrattuna lumelääkkeeseen on osoitettu myös MRI-löydöksissä eli tutkimuksen kahdessa toisijaisessa päätetapahtumassa, joissa arvioitiin uusien T₂-leesioiden lukumäärää ja T₂-leesioiden tilavuutta.

Post-hoc -alaryhmäanalyysijä tehtiin potilaista, joilla oli erilaisia perusominaisuuksia, jotta voitiin tunnistaa ne potilaat, joilla oli suuri riski seuraavan demyelinaatiotapahtuman ilmaantumiselle. Potilailla, joilla oli lähtötilanteen MRI:ssä vähintään yksi T₁ gadoliniumilla tehostuva leesio ja yhdeksän tai useampia T₂-leesioita, taudin muuttuminen CDMS:ksi todettiin 50 %:lla lumeryhmän potilaista ja 28 %:lla Copaxone-potilaista 2,4 vuodessa. Potilailla, joilla oli yhdeksän tai useampia T₂-leesioita lähtötilanteessa, taudin muuttuminen CDMS:ksi todettiin 45 %:lla lumeryhmän potilaista ja 26 %:lla Copaxone-potilaista 2,4 vuodessa. Kuitenkin aikaisen Copaxone-hoidon vaikutus taudin pitkäaikaiseen kehittymiseen ei ole tiedossa edes näissä korkean riskin alaryhmissä, sillä tutkimus oli pääasiassa suunniteltu arvioimaan toisen tapahtuman ajankohtaa. Joka tapauksessa hoitoa tulisi harkita vain suuren riskin potilaille.

Lumelääkekontrolloidun jakson aikana osoitettu teho säilyi pitkäaikaisen jatkoseurantavaiheen ajan (enimmillään viiden vuoden lääkitys). Aika ensimmäisestä kliinisestä tapahtumasta kliinisesti varmaan multipeliskleroosiin piteni aiemmin aloitetulla Copaxone-hoidolla verrattuna myöhemmin aloitettuun hoitoon siten, että riski aiemmin aloitetulla hoidolla väheni 41 % suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon (riskisuhde HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli: 0,44 - 0,80; p -arvo = 0,0005). Sellaisten potilaiden osuus, joiden sairaus eteni, oli suhteessa suurempi siinä potilasryhmässä, jonka Copaxone-hoito aloitettiin myöhemmin (49,6 %), kuin ryhmässä, joiden hoito aloitettiin aikaisemmassa vaiheessa (32,9 %).

Aiemmin aloitetun hoidon etu suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon oli johdonmukaisesti nähtävissä ajan suhteen koko tutkimusjakson ajan, kun verrattiin eri ryhmien potilailla vuosittain ilmaantuvien leesioiden määriä toisiinsa [uusien, gadoliniumilla tehostuvien T₁-painotteisten leesioiden määrä väheni 54 %

($p < 0,0001$); uusien T_2 -painotteisten leesioiden määrä väheni 42 % ($p < 0,0001$) ja uusien T_1 -hypointensiivisten leesioiden määrä väheni 52 % ($p < 0,0001$]. Aiemmin aloitetun hoidon eduksi todettiin myös etu kaikkien uusien gadoliniumilla tehostuvien T_1 -painotteisten leesioiden ilmaantuvuudessa (väheni 46 % suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon; $p = 0,001$), gadoliniumilla tehostuvien T_1 -painotteisten leesioiden tilavuudessa (keskimääräinen ero oli $-0,06$ ml; $p < 0,001$) ja uusien T_1 -hypointensiivisten leesioiden kokonaismäärässä (väheni 46 %; $p < 0,001$), kun tilannetta tarkasteltiin koko tutkimusvaiheen ajalta.

Mitään huomattavaa eroa aiemmin Copaxone-hoitonsa aloittaneiden ja myöhemmin hoitonsa aloittaneiden potilasryhmien välillä ei havaittu T_1 -hypointensiivisten leesioiden tilavuuden eikä aivoatrofian suhteen viisi vuotta kestäneen seurannan aikana. Tämän tutkimuksen viimeisimmästä suoritetusta tutkimuksesta saatujen aivoatrofietietojen analyysi (tiedot korjattu lääkkeen käyttöajan suhteen) kuitenkin osoitti eron aiemmin glatirameeriasetaattihoitonsa aloittaneen ryhmän eduksi (keskimääräinen ero aivojen prosentuaalisessa tilavuuden muutoksessa oli 0,28 %; $p = 0,0209$).

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla. *In vitro* -tutkimukset sekä terveillä vapaaehtoisilla suoritettut tutkimukset osoittavat, että annettaessa glatirameeriasetaattia ihon alle se imeytyy helposti, ja että suuri osa annoksesta hajoaa nopeasti pienemmiksi kappaleiksi jo ihonalaiskudoksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä on kerrottu muissa valmisteyhteenvedon kohdissa. Johtuen ihmisen farmakokineettisen tiedon puutteesta, ei altistuksen marginaalia ihmisen ja eläinten välillä voida määritellä.

Immuunikompleksien kerääntymistä munuaiskeräsiin raportoitiin aluksi pienellä määrällä rottia ja apinoita, joita hoidettiin vähintään kuuden kuukauden ajan. Kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa rotilla ei havaittu immuunikompleksien kerääntymistä munuaiskeräsiin.

Herkistetyillä eläimillä (marsu tai hiiri) on raportoitu anafylaksiaa. Näiden tulosten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Toksisuus pistoskohdassa oli yleinen löydös toistetussa annostelussa eläimillä.

Rotilla havaittiin jälkeläisten lievää, mutta tilastollisesti merkitsevää, painon nousun hidastumista verrattuna kontrolliryhmään sellaisissa tilanteissa, joissa emoille annettiin lääkettä ihon alle ≥ 6 mg/kg/vrk-annoksin koko tiineyden ja imetysjakson ajan (laskettuna mg/m²:n perusteella, tämä annos on 2,83 -kertainen suhteessa 60 kg painavalle ihmiselle suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen). Muita merkittäviä vaikutuksia jälkeläisten kasvuun tai käyttäytymisen kehitykseen ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mannitoli
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.

Säilytä 2–8 °C (jääkaapissa).

Ei saa jäätyä.

Jos jääkaapissa säilyttäminen ei ole mahdollista, voidaan valmistetta säilyttää 15–25 °C yhden kerran enintään yhden kuukauden ajan.

Jos kuukauden jakson jälkeen Copaxone 20 mg/ml injektoruiskuja ei ole käytetty ja ne ovat edelleen alkuperäispakkauksessaan, on ne siirrettävä takaisin jääkaappiin (2–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Copaxone injektionestettä sisältävä esitety ruisku koostuu ruiskusylinteristä (1 ml, väritöntä tyyppin I lasia), siihen kiinnitetystä neulasta, polypropeenistä (vaihtoehtoisesti polystyreenistä) valmistetusta männän varresta, kumisesta tulpasta ja neulansuojuksesta.

Jokainen esitety ruisku on pakattu erikseen omaan PVC-suojapakkaukseensa.

Copaxonea on saatavilla

- pakkauksissa, joissa on 7, 28 tai 30 esitettyä ruiskua, ja
- monipakkauksissa, joissa on 90 (3x30) esitettyä ruiskua.

Esitety ruisku sisältää 1 ml injektionestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ainoastaan kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18786

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.3.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Copaxone 20 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 förfylld spruta (1 ml injektionsvätska) innehåller 20 mg glatirameracetat*, vilket motsvarar 18 mg glatiramer.

*Glatirameracetat är acetatsaltet av syntetiska polypeptider innehållande fyra naturligt förekommande aminosyror: L-glutaminsyra, L-alanin, L-tyrosin och L-ysin, i molarfraktioner om 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 och 0,300-0,374 vardera. Medelmolekylvikten för glatirameracetat är 5 000-9 000 dalton. På grund av komplexiteten i dess sammansättning kan ingen fullständig sammansättning, inklusive den fullständiga aminosyrasekvensen för polypeptiderna, definieras. Den slutliga glatirameracetatsammansättningen är dock inte helt slumpmässig.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Injektionsvätskan har ett pH-värde på 5,5-7,0 och en osmolaritet på ungefär 265 mOsmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Copaxone är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts).

Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS.

4.2 Dosering och administreringsätt

En behandling med Copaxone skall inledas under övervakning av en neurolog eller en läkare med erfarenhet av MS-behandling.

Dosering

Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta med Copaxone) administrerat som en subkutan injektion en gång dagligen.

För närvarande är det inte känt hur lång tid patienter bör behandlas.

När det gäller långtidsbehandling bör ett beslut tas på individuell grund av den behandlande läkaren.

Nedsatt njurfunktion

Copaxone har ej studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Copaxone har ej studerats specifikt hos äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för glatirameracetat hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Dock tyder begränsade publicerade data på att säkerhetsprofilen hos ungdomar i åldern 12-18 år som får Copaxone 20 mg subkutan varje dag motsvarar den som ses hos vuxna. Det finns inte tillräckligt med information för att kunna rekommendera användning av Copaxone till barn under 12 år. Copaxone ska därför inte användas till denna patientgrupp.

Administreringssätt

Copaxone är avsett för subkutan användning.

Patienten ska instrueras i självinjektionsteknik och skall övervakas av professionell vårdpersonal första gången de injicerar sig själva och under 30 minuter efter denna injektion.

Olika områden bör väljas för varje, dagliga injektion, då detta minskar risken för irritation och smärta på injektionsstället. Områden för självinjektion omfattar buken, armar, höfter och lår.

En CSYNC-autoinjektor finns tillgänglig för patienter som önskar använda en autoinjektor för att göra sin injektion. CSYNC-autoinjektorn är godkänd att användas enbart med Copaxone och dess funktionalitet har inte testats tillsammans med något annat preparat. CSYNC-autoinjektorn ska användas enligt instruktionerna för användning som tillhandahålls av tillverkaren.

4.3 Kontraindikationer

Copaxone är kontraindicerat vid följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (glatirameracetat) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Copaxone är avsett endast för subkutan användning. Copaxone får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Den behandlande läkaren ska förklara för patienten att en reaktion med åtminstone ett av följande symtom kan inträffa inom några minuter efter en Copaxone-injektion: vasodilatation (flush), bröstsmärta, dyspné, palpitationer eller takykardi (se avsnitt 4.8). Flertalet av dessa reaktioner är kortvariga och försvinner spontant utan följsymtom. Om en allvarlig biverkan skulle inträffa, måste patienten omedelbart avsluta Copaxone-behandlingen och kontakta sin läkare eller en akutmottagning. Symtomatisk behandling kan sättas in på inrådan av läkare.

Det finns inget som tyder på att det skulle föreligga en ökad risk för dessa reaktioner hos vissa patientgrupper. Försiktighet skall dock iakttagas då Copaxone ges till patienter med tidigare störningar i hjärtfunktionen. Dessa patienter skall följas upp regelbundet under behandlingen.

Kramper och/eller anafylaktoida eller allergiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall.

I sällsynta fall kan allvarliga överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasmer, anafylaxi eller urtikaria) inträffa. Om reaktionerna är svåra, skall lämplig behandling sättas in och behandlingen med Copaxone sättas ut.

Glatirameracetat-reaktiva antikroppar har upptäckts i patienters serum efter längre tids daglig behandling med Copaxone. Maximala nivåer uppnåddes efter en medelbehandlingstid på 3-4 månader och de sjönk därefter samt stabiliserade sig på en nivå något högre än vid baslinjen.

Det finns inget som tyder på att dessa glatirameracetat-reaktiva antikroppar skulle vara neutraliserande eller att uppkomsten av dessa sannolikt skulle påverka den kliniska effekten av Copaxone.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion skall njurfunktionen övervakas under behandling med Copaxone. Även om det ej föreligger belägg för glomerulär deposition av immunkomplex hos dessa patienter, kan möjligheten till detta inte uteslutas.

Sällsynta fall av allvarlig leverskada (inklusive hepatit med gulsot, leversvikt och i enstaka fall levertransplantation) har rapporterats för Copaxone efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Leverskada inträffade från dagar till år efter påbörjad behandling med Copaxone. De flesta fall av allvarlig leverskada upphörde när behandlingen avbröts. I vissa fall har dessa reaktioner uppstått samtidigt som omåttlig alkoholkonsumtion, befintlig eller tidigare leverskada och användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel. Patienter skall följas regelbundet med avseende på tecken på leverskada, och de skall anvisas att omedelbart söka vård om symtom på leverskada uppstår. Vid kliniskt betydelsefull leverskada bör utsättning av Copaxone övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan Copaxone och andra läkemedel har ej utvärderats officiellt.

Observationer från pågående kliniska prövningar och den erfarenhet som samlats efter lanseringen på marknaden indikerar inga signifikanta interaktioner mellan Copaxone och terapier som vanligtvis används hos MS-patienter, inte heller vid samtidig användning av kortikosteroider i upp till 28 dagar.

In vitro-försök tyder på att glatirameracetat i blod i hög grad är bundet till plasmaproteiner, men att det ej trängs bort av eller tränger bort fenytoin eller karbamazepin. Icke desto mindre, skall samtidig användning av sådana läkemedel följas noggrant, eftersom Copaxone teoretiskt sett har potential att påverka distributionen av proteinbundna substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet.

Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Användning av Copaxone kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

De fysikalisk-kemiska egenskaperna och låg absorption vid oral administrering tyder på att exponeringen av glatirameracetat hos nyfödda och spädbarn via bröstmjolk är försumbar. En retrospektiv observationsstudie där 60 ammade spädbarn vars mödrar exponerats för glatirameracetat jämfördes med 60 ammade spädbarn till mödrar utan någon sjukdomsmodifierande behandling, samt begränsad data som samlats efter marknadsintroduktion, visade inga negativa effekter av glatirameracetat.

Copaxone kan användas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

I alla kliniska prövningar har reaktioner på injektionsstället varit den mest frekventa biverkningen, och detta har rapporterats av majoriteten av de patienter som fått Copaxone. I kontrollerade studier var andelen patienter som rapporterade dessa reaktioner vid åtminstone ett tillfälle, högre i samband med behandling med Copaxone (70 %) än vid injektion av placebo (37 %). De vanligast rapporterade reaktionerna på injektionsstället i samband med kliniska prövningar och efter lansering på marknaden har varit erytem, smärta, svullnad, klåda, ödem, inflammation, överkänslighet och sällsynta fall av lipoatrofi och hudnekros.

En reaktion förknippad med åtminstone ett eller flera av följande symtom har beskrivits som en omedelbar post-injektionsreaktion: vasodilatation (flush), bröstsmärta, dyspné, hjärtklappning eller takykardi (se avsnitt 4.4). Denna reaktion kan inträffa inom några minuter efter Copaxone-injektionen. Åtminstone ett av dessa symtom har rapporterats vid åtminstone ett tillfälle hos 31 % av patienterna som fick Copaxone jämfört med 13 % av patienterna i placebogruppen.

Biverkningar som identifierats under kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet presenteras i tabellen nedan. Data från kliniska prövningar härrör sig från fyra pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med totalt 512 patienter behandlade med Copaxone och 509 patienter behandlade med placebo i upp till 36 månader. Tre av studierna inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) med totalt 269 patienter behandlade med Copaxone och 271 patienter behandlade med placebo i upp till 35 månader. I den fjärde studien, som omfattade patienter som genomgått en första klinisk episod och bedömts uppvisa hög risk att utveckla klinisk definitiv MS (CDMS), ingick 243 patienter behandlade med Copaxone och 238 patienter behandlade med placebo i upp till 36 månader.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion, influensa-liknande symtom	Bronkit, gastroenterit, herpes simplex, otitis media, rinit, tandabscesser, vaginal kandidos*	Abscess, cellulit, furunkel, herpes zoster, pyelonefrit		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Godartad hudtumör, neoplasi	hudcancer		
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati*	Leukocytos, leukopeni, splenomegali, trombocytopeni, onormal lymfocytmorfologi		
Immunsystemet		Överkänslighet			
Endokrina systemet			Struma, hypertyreos		
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet, viktuppgång*	Alkoholintolerans, gikt, hyperlipidemi,		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			hypernatremi, sänkt halt av serumferritin		
Psykiska störningar	Ångest*, depression	Nervositet	Onormala drömmar, förvirringstillstånd, euforiskt tillstånd, hallucinationer, aggressivitet, mani, personlighetsförändring, självmordsförsök		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dysgeusi, förhöjt muskeltonus, migrän, talsvårigheter, synkope, tremor*	Karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, kramper, dysgrafi, dyslexi, dystoni, motoriska störningar, myoklonus, neurit, neuromuskulär blockad, nystagmus, paralyt, peroneus pares, stupor, synfältsdefekt		
Ögon		Dubbelseende, ögonpåverkan*	Katarakt, hornhinnelesion, torra ögon, blödning i ögat, ptos, mydriasis, optikusatrofi		
Öron och balansorgan		Öronpåverkan,			
Hjärtat		Palpitationer*, takykardi*	Extraslag, sinusbradykardi, paroxysmal takykardi		
Blodkärl	Vasodilatation *		Varicer		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné*	Hosta, säsongsbunden rinit	Apné, epistaxis, hyperventilering, laryngospasm, lungpåverkan, kvävningsskänsla		
Magtarmkanalen	Illamående*	Anorektal sjukdom, förstoppning, karies, dyspepsi, dysfagi, avföringsinkontinens, kräkningar*	Kolit, kolonpolyper, enterokolit, rapningar, esofagussår, parodontit, rektal blödning, spottkörtelförstoring		
Lever och gallvägar		Onormala leverprovsvär	Kolelitis, leverförstoring	Toxisk hepatit, leverskada	Leversvikt [#]
Hud och subkutan	Utslag*	Ekkymos, hyperhidros,	Angioödem, kontaktdermatit,		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
vävnad		pruritus, hudskador*, urtikaria	<i>erythema nodosum</i> , <i>nodulus</i>		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi, ryggsmärta*	Nacksmärta	Artrit, bursit, flanksmärta, muskelatrofi, osteoartrit,		
Njurar och urinvägar		Urinträngningar, täta urineringar, urinretention	Hematuri, njursten, urinvägssjukdomar, avvikelser i urinen		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Bröstförstoring, erektil dysfunktion, framfall, priapism, prostatapåverkan, onormalt cervixprov, testikelpåverkan, vaginal blödning, vulvovaginal påverkan		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni, bröstsmärta*, reaktioner på injektionsstället*§, smärta*	Frossa*, ansiktsödem*, atrofi på injektionsstället*, lokal reaktion*, perifera ödem, ödem, feber	Cystbildning, "Dagen efter"-effekt, hypotermi, omedelbar post-injektionsreaktion, inflammation, nekros på injektionsstället, slemhinnepåverkan		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Post-vaccinations-syndrom		

* Mer än 2 % (> 2/100) högre incidens i gruppen som behandlades med Copaxone än i placebogruppen.

Biverkningar som inte följs av symbolen * representerar en skillnad på mindre eller lika med 2 %.

§ Termen "Reaktioner på injektionsstället" (av olika slag) inkluderar alla biverkningar som uppträder vid injektionsstället förutom atrofi samt nekros vid injektionsstället, vilka presenteras separat i tabellen.

* Inkluderar termer som är relaterade till lokal lipoatrofi vid injektionsstället.

Ett fåtal fall med levertransplantation rapporterades.

I den fjärde kliniska prövningen som beskrivs ovan, följde en öppen behandlingsfas efter den placebo-kontrollerade perioden (se avsnitt 5.1). Inga förändringar av den kända riskprofilen för Copaxone observerades under den öppna uppföljningsperioden på upp till 5 år.

Följande biverkningsrapporter har blivit insamlade från MS-patienter som behandlats med Copaxone i okontrollerade kliniska prövningar och under den erfarenhet som samlats efter lansering av Copaxone: överkänslighetsreaktioner (inklusive sällsynta fall av anafylaxi, > 1/10 000, < 1/1 000).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning till:
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom

Ett fåtal fall av överdosering med Copaxone (upp till 300 mg glatirameracetat) har rapporterats. Dessa fall var inte associerade med några andra biverkningar än dem som nämns i avsnitt 4.8.

Behandling

Vid fall av överdosering skall patienterna övervakas och lämplig symptomatisk och stödjande terapi inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, övriga immunstimulerande medel.

ATC-kod: L03AX13

Verkningsmekanism

Den mekanism/de mekanismer med vilken/vilka glatirameracetat utövar sin terapeutiska effekt i skovvis förlöpande former av MS är inte till fullo klargjord men mekanismen antas innefatta en modulering av processerna i immunförsvaret. Studier på djur och MS-patienter indikerar att glatirameracetat skulle ha en effekt på det medfödda immunförsvaret, inkluderande monocyter, dendritiska celler och B-celler, vilka i sin tur skulle modulera adaptiva funktioner hos B- och T-celler och inducera utsöndring av antiinflammatoriska och regulatoriska cytokiner. Det är inte känt om den terapeutiska effekten medieras av de cellulära effekterna som beskrivs ovan eller inte, eftersom patofysiologin för MS bara delvis är känd.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvis förlöpande MS (RRMS):

Totalt har 269 patienter behandlats med Copaxone i tre kontrollerade studier. Den första var en tvåårsstudie där 50 patienter ingick (Copaxone n = 25, placebo n = 25) och som diagnostiserades med skovvis förlöpande MS med dåvarande tillämpliga standardkriterier och som hade haft åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den senaste tvåårsperioden. Den andra studien hade samma inklusionskriterier och inkluderade 251 patienter som behandlades i upp till 35 månader (Copaxone: n = 125, placebo: n = 126). Den tredje studien var en niomånaders studie där 239 patienter deltog (Copaxone: n = 119, placebo: n = 120). Inklusionskriterierna var liknande som i den första och andra studien med tilläggsriteriet att patienterna var tvungna att ha minst en gadolinium-kontrastuppladdande förändring vid magnetkameraundersökningen.

I kliniska prövningar på MS-patienter som fått Copaxone har en signifikant minskning av antalet skov setts i jämförelse med placebo.

I den största kontrollerade studien minskade frekvensen skov med 32 % från 1,98 med placebo till 1,34 med glatirameracetat.

Exponeringsdata finns tillgängliga för 103 patienter som behandlats upp till tolv år med Copaxone.

Copaxone har också visat sig ha positiva effekter jämfört med placebo på parametrar mätbara med magnetkamera-undersökning hos patienter med skovvis förlöpande MS.

I en kontrollerad studie 9001/9001E deltog 251 patienter som följdes i upp till 35 månader (inklusive en blind förlängningsstudie av 9001-studien; 9001E). Den kumulativa andelen patienter som utvecklade en 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning var 29,4 % för placebo-behandlade och 23,2 % för Copaxone-behandlade patienter ($p = 0,199$).

Det har inte visats att Copaxone-behandling skulle ha effekt på skovens varaktighet eller svårighetsgrad. Det finns för närvarande inget stöd för att använda Copaxone hos patienter med primär eller sekundär progressiv sjukdom.

En första klinisk demyeliniseringsepisod som tyder på MS:

En placebokontrollerad studie genomfördes med 481 patienter (Copaxone: $n = 243$, placebo: $n = 238$) där patienterna hade en tydlig definierad första unifokal neurologisk manifestation och MRI-fynd som tydligt talade för MS (minst två cerebrala förändringar, större än 6 mm i diameter, på T_2 -viktade bilder). Alla sjukdomar utöver MS, som bättre kunde förklara tecken och symtom hos patienten, uteslöts. Den placebokontrollerade perioden följdes av en öppen behandlingsperiod. Patienter som antingen visade MS-symtom eller var asymtomatiska under 3 år, beroende på vilket som inträffade först, tilldelades aktiv behandling i en öppen fas under en period på ytterligare 2 år, utan att överskrida en maximal total behandlingstid på 5 år. Av de 243 patienter som initialt randomiserades till behandling med Copaxone, fortsatte 198 med Copaxone-behandlingen i den öppna fasen. Av de 238 patienter som initialt randomiserades till behandling med placebo, bytte 211 till Copaxone-behandling i den öppna fasen.

Under den placebokontrollerade perioden på upp till tre år fördröjde Copaxone progressen från den första kliniska episoden till klinisk definitiv multipel skleros (CDMS), enligt Poser-kriterierna, på ett statistiskt signifikant och kliniskt meningsfullt sätt, motsvarande en riskreduktion på 45 % (hazardkvot = 0,55; 95 % konfidensintervall (0,40 - 0,77), $p = 0,0005$). Andelen patienter som utvecklade CDMS var 43 % i placebogrupperna och 25 % i gruppen med Copaxone.

Den fördelaktiga effekten av behandling med Copaxone jämfört med placebo visades även med två sekundära MRI-variabler, nämligen antalet nya T_2 -förändringar och T_2 -förändringarnas volym.

Efterföljande subgruppsanalyser utfördes hos patienter med diverse olika baslinjekarakteristika för att identifiera en population med hög risk att utveckla en andra demyeliniseringsepisod. För patienter med minst en T_1 -gadoliniumkontrastuppladdande förändring och 9 eller fler T_2 -förändringar vid studiestart utvecklade 50 % av placebopatienterna CDMS jämfört med 28 % av dem som behandlades med Copaxone inom 2,4 år. För patienter med 9 eller fler T_2 -förändringar vid studiestart, utvecklade 45 % av placebopatienterna CDMS jämfört med 26 % av dem som behandlades med Copaxone inom 2,4 år. Långsiktig effekt av tidig behandling med Copaxone är emellertid okänd också i dessa högrisk-subgrupper då studien var utformad för att skatta tiden till en andra klinisk episod. I vilket fall bör behandling endast övervägas till högriskpatienter.

Effekten som påvisades i den placebo-kontrollerade fasen bibehölls under den långvariga uppföljningsperioden på upp till 5 år. Tiden till progress från den första kliniska händelsen till CDMS förlängdes vid tidig Copaxone-behandling jämfört med vid senare insatt behandling, vilket visade på en riskreduktion på 41 % vid tidigare behandling jämfört med senare insatt behandling (Hazard Ratio = 0,59, 95 % CI [0,44 - 0,80], p -värde = 0,0005). Andelen försökspersoner i gruppen med senare insatt behandling som fick progress var högre (49,6 %) jämfört med dem i gruppen som fick tidig behandling (32,9 %).

En konsekvent effekt till fördel för tidig jämfört med senare insatt behandling visades på det årliga antalet lesioner under hela studieperioden med avseende på nya Gd-förstärkta T_1 -lesioner (minskade med 54 %; $p < 0,0001$), nya T_2 -lesioner (minskade med 42 %; $p < 0,0001$) och nya T_1 hypointensiva lesioner (minskade med 52 %; $p < 0,0001$). En effekt till fördel för tidig jämfört med senare insatt behandling observerades också gällande reducerat totalt antal nya Gd-förstärkta T_1 -lesioner (minskade med 46 %; $p = 0,001$), volym av Gd-förstärkta T_1 -lesioner (medelskillnad på -0,06 ml; $p < 0,001$) såväl som det totala antalet nya T_1 -

hypointensiva lesioner (minskade med 46 %; $p < 0,001$) mätt över hela studieperioden.

Inga märkbara skillnader observerades för volymen av hypointensiva T1-lesioner eller hjärnatrofi under 5 år, mellan kohorterna som fick tidig respektive senare insatt behandling. Dock visade analysen av det sista observerade värdet för hjärnatrofi (justerat för behandlingsexponering) en reduktion till fördel för tidig behandling med GA (glatirameracetat) (medelskillnad i procentuell förändring av hjärnvolumen var 0,28 %; $p = 0,0209$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier hos patienter har ej genomförts. *In vitro*-data och begränsade data från friska frivilliga visar att den aktiva substansen vid en subkutan injektion av glatirameracetat snabbt absorberas och att en stor del av dosen snabbt bryts ned till mindre fragment redan i den subkutana vävnaden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver den information som finns inkluderad i andra avsnitt av produktresumén. Exponeringsmarginalen mellan djur och människa kan inte fastställas på grund av bristen på farmakokinetiska data hos människor.

Deposition av immunkomplex i njurarnas glomeruli rapporterades initialt hos ett litet antal råttor och apor som behandlats i minst 6 månader. I en två års studie på råttor såg man inga tecken på deposition av immunkomplex i njurarnas glomeruli.

Anafylaxi efter administration till överkänsliga djur (marsvin eller möss) har rapporterats. Relevansen av dessa data för människa är okänd.

Toxicitet vid injektionsstället var vanligt förekommande efter upprepad administration hos djur.

Hos råttor observerades en lindrig, men signifikant reducering av viktökningen hos avkommor födda av råtthonor som behandlats under hela dräktighets- och laktationsperioden med subkutana doser på ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 gånger högre än den maximala rekommenderade humana dagliga dosen för en vuxen som väger 60 kg baserat på mg/m^2) jämfört med kontrollgruppen. Inga andra signifikanta effekter på avkommans tillväxt och beteendeutveckling observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mannitol
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid 2 °C–8 °C (i kylskåp).

Får ej frysas.

Om de förfyllda sprutorna inte kan förvaras i kylskåp, kan de förvaras vid 15 °C–25 °C en gång, i högst en månads tid.

Om Copaxone 20 mg/ml förfyllda sprutor inte har använts under denna en-månadsperiod, och de fortfarande ligger i originalförpackningen, måste de läggas tillbaka in i kylskåpet (2 °C–8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta innehållande Copaxone injektionsvätska består av en färglös sprutacylinder på 1 ml av typ I-glas försedd med fast nål, en kolvstång av polypropen (eller polystyren), en kolvpropp av gummi och ett nålskydd.

Varje förfyllda spruta är enstycksförpackad i en blisterförpackning av polyvinylklorid (PVC).

Copaxone finns tillgängligt i:

- förpackningar innehållande 7, 28 eller 30 förfyllda sprutor och
- multipack innehållande 90 (3 förpackningar med 30) förfyllda sprutor.

En förfylld spruta innehåller 1 ml injektionsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TEVA GmbH,
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18786

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.3.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 11.9.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.3.2024