

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 määritellä, 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 multipeliskleroosin (MS) relapsoivien muotojen hoitoon (ks. kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

Copaxonea ei ole tarkoitettu primaaristi 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).

lääkkäät 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 pistostekniikka. 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 haittavaikutus, 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) (ks. kohta 4.8). Maksavauriot ilmenivät päivien tai jopa vuosien kuluttua Copaxone-hoidon aloittamisesta. Näillä potilailla ilmoitettuja muita samanaikaisia tiloja olivat mm. liiallinen alkoholin käyttö, olemassa oleva tai aiemmin ilmennyt maksavaurio sekä muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö. 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

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevista naisista saatavilla olevat tiedot eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan vaikutukseen tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvaan toksisuuteen. Toistaiseksi ei ole olemassa asianmukaista epidemiologista dataa. Varotoimena suositellaan, ettei Copaxonea käytettäisi raskauden aikana, ellei äidin lääkkeestä saatavissa olevan hyödyn katsota ylittävän sikiöön kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glatirameeriasetaatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Kun rottaemolle annettiin glatirameeriasetaattia tiineyden ja imetysjakson ajan, ei lievää painonnousun hidastumista lukuun ottamatta havaittu muita jälkeläisiin kohdistuvia merkittäviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin/imeväisikäisiin kohdistuvia riskejä ei voida pois sulkea. Näin ollen on päätettävä, luovutaanko imetyksestä vai Copaxone-lääkityksestä. Päätöksenteossa on huomioitava imetyksen

tuomat hyödyt vauvalle ja lääkehoidon hyödyt äidille.

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 injektionjälkeisenä reaktiona: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, dyspnea, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.4). Tämä reaktio voi ilmetä muutamia minuutteja Copaxone-injektion jälkeen. Vähintään kerran ainakin yhden reaktion oireista raportoi 31 % potilaista, jotka saivat Copaxonea, ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin Copaxone- kuin lumelääkeryhmässä, esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot 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 multippeliskleroosin (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)
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 polyypit)		ihon benigni neoplasma neoplasma	ihosyöpä

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi leukopenia splenomegalia trombosytopenia lymfosyyttien epänormaali rakenne
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	
Umpieritys			struuma hypertyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus painon lisääntyminen*	alkoholi-intoleranssi kihti hyperlipidemia hypernatremia matala seerumin ferritiini
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus* masennus	hermostuneisuus	epätavalliset unet sekavuustila euforinen mieliala hallusinaatiot vihamielisyys mania persoonallisuuden häiriöt itsemurhayritys
Hermosto	päänsärky	makuhäiriö hypertonia migreeni puhehäiriöt pyörtymisen vapina*	rannekanava- oireyhtymä kognitiiviset häiriöt kouristukset dysgrafia dysleksia dystonia liikehäiriöt myoklonus neuriitti hermo-lihassalpaus nystagmus paralyysi pohjehermon halvaus tokkura näkökentän vajeus
Silmät		diplopia silmän häiriöt*	kaihi sarveiskalvon vaurio kuivat silmät silmän verenvuoto riippuluomi mydriaasi näköhermon surkastuma
Kuulo ja tasapainoelin		korvan toimintahäiriöt	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sydän		palpitaatiot* takykardia*	ekstrasystole sinusbradykardia paroksysmaalinen takykardia
Verisuonisto	vasodilataatio*		suonikohjut
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	dyspnea*	yskä kausiluonteinen nuha	apnea nenäverenvuoto hyperventilaatio laryngospasmi keuhkojen toimintahäiriöt tukehtumisen tunne
Ruoansulatus- elimistö	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	kolelitiaasi hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudos	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
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamispakko tiheävirtsaisuus virtsan retentio	hematuria munuaiskivitauti virtsatien häiriöt poikkeava virtsalöydös
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			keskenmeno

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus erektiohäiriöt lantiopohjan laskeuma priapismi eturauhasen häiriöt poikkeava PAPA- löydös kivesten häiriöt emättimen verenvuoto vulvovaginaaliset häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia rintakipu* injektiokohdan reaktiot*§ kipu*	vilunväristykset* kasvojen turvotus* injektiokohdan atrofia * paikallinen reaktio* raajojen turvotus turvotus kuume	kysta krapulaoireet hypotermia välitön injektio- jälkeinen reaktio tulehdus injektiokohdan 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 'Injektiokohdan reaktiot' (erityyppiset) sisältää kaikki haittavaikutukset, jotka esiintyvät injektiokohdassa pois lukien injektiokohdan atrofian ja injektiokohdan nekroosin, jotka esitetään erikseen taulukossa.

* Sisältää termit, jotka liittyvät paikalliseen lipoatrofiaan injektiokohdissa.

Neljännessä edellä mainitussa tutkimuksessa lumelääkekontrolloitua vaihetta seurasi avoin jatkovaihe (ks. kohta 5.1). Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa ei todettu muutoksia Copaxonen tunnetussa riskiprofilissa, 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).

Copaxonen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita maksavaurioita (kuten hepatiittia ikteruksen kera, maksan vajaatoimintaa ja yksittäistapauksissa maksansiirtoja). Useimmissa tapauksissa nämä vaikeat maksavauriot korjaantuivat lääkityksen lopettamisen myötä. Aika maksatapahtumien ilmenemiseen on vaihdellut päivistä jopa vuosiin Copaxone-hoidon aloittamisesta. Kliinisesti merkittävän maksavaurion ilmetessä on harkittava Copaxone-hoidon lopettamista.

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 vaikutusmekanismia/vaikutusmekanismeja relapsoivissa MS-taudin muodoissa ei täysin tunneta. Sen kuitenkin ajatellaan vaikuttavan modifioimalla immuuniprosesseja. Eläintutkimusten sekä MS-potilailla tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti vaikuttaisi luontaisen immunitietin 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 multippeliskleroosi 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 primaarisesti 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 T_2 -painotteista leesiota aivojen MRI:ssä). Kaikki muut sairaudet, jotka voisivat selittää paremmin potilaalla ilmeneviä merkkejä ja oireita, tuli sulkea pois. Lumelääkekontrolloitua tutkimusvaihetta seurasi avoin hoitojakso. Potilaat, joilla ilmeni MS-tautiin viittaavia oireita tai jotka säilyivät oireettomina kolmen vuoden ajan (riippuen siitä kumpi tapahtuma ilmeni ensin), siirrettiin avoimeen hoitojaksoon vielä kahdeksi vuodeksi siten, että kokonaihoitoajaksi 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 multippeliskleroosiin (CDMS) Poserin kriteerien mukaan tilastollisesti ja kliinisesti merkittävästi, 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 toissijaisessa päätetapahtumassa, joissa arvioitiin uusien T_2 -leesioiden lukumäärää ja T_2 -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 T_1 gadoliniumilla tehostuva leesio ja yhdeksän tai useampia T_2 -leesioita, taudin muuttuminen CDMS:ksi todettiin 50 %:lla lumeryhmän potilaista ja 28 %:lla Copaxone-potilaista 2,4 vuodessa. Potilailla, joilla oli yhdeksän tai useampia T_2 -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 multippeliskleroosiin 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 T₂-painotteisten leesioiden määrä väheni 42 % (p < 0,0001) ja uusien T₁-hypointensiivisten leesioiden määrä väheni 52 % (p < 0,0001)]. Aiemmin aloitetun hoidon eduksi todettiin myös etu kaikkien uusien gadoliniumilla tehostuvien T₁-painotteisten leesioiden ilmaantuvuudessa (väheni 46 % suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon; p = 0,001), gadoliniumilla tehostuvien T₁-painotteisten leesioiden tilavuudessa (keskimääräinen ero oli -0,06 ml; p < 0,001) ja uusien T₁-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 T₁-hypointensiivisten leesioiden tilavuuden eikä aivoatrofian suhteen viisi vuotta kestäneen seurannan aikana. Tämän tutkimuksen viimeisimmästä suoritetusta tutkimuksesta saatujen aivoatrofatiatietojen 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 Farmakokinetiikka

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, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.
Säilytä 2–8 °C (jääkaapissa).

Ei saa jäättyä.

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 injektio-ruiskuja 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 tyyppi 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

28.9.2020