

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copaxone 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku (1 ml injektionestettä) sisältää glatirameeriasetaattia* 40 mg, vastaten 36 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 5000–9000 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, esitäytetty ruisku (injektio)

Kirkas, väritön liuos ilman näkyviä hiukkasia.

Injektionesteen pH-arvo on 5,5 - 7,0 ja sen osmolaarisuus on noin 300 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 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

Suosittelut annos aikuisille on 40 mg Copaxonea (yksi esitäytetty ruisku), annettuna ihonalaisena injektiona kolmesti viikossa vähintään 48 tunnin välein.

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. Kolmesti viikossa otettavan Copaxone 40 mg/ml -valmisteen käytön suosittelemiseen alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole saatavilla riittävästi tietoa, minkä vuoksi kolmesti viikossa otettavaa Copaxone 40 mg/ml -valmistetta 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 jokaisella pistoskerralla, sillä se vähentää ärsytyksen tai kivun mahdollista esiintymistä injeksiokohdassa. Sovelaita pistospaikkoja ovat vatsa, olkavarret, 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Copaxonen ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole virallisesti arvioitu. Yhteisvaikutuksista beta-interferonin kanssa ei ole tietoa.

Injektiokohdan reaktioiden esiintyvyyden on havaittu kasvaneen Copaxone-potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja.

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 koskien Copaxone 20 mg/ml injektionesteen käyttöä eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan vaikutukseen tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvaan toksisuuteen. Copaxone 40 mg/ml injektionesteen käytöstä saadut tiedot ovat yhdenmukaiset näiden havaintojen kanssa. 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 rottaemoille 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

Suurin osa Copaxonea koskevista turvallisuustiedoista kerättiin kerran päivässä ihonalaisena injektiona annetulla Copaxone 20 mg/ml -valmisteella. Tässä kohdassa esitetään turvallisuustiedot neljästä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta kerran päivässä annetulla Copaxone 20 mg/ml -valmisteella ja yhdestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta kolmesti viikossa annetulla Copaxone 40 mg/ml -valmisteella.

Copaxone 20 mg/ml (annetaan kerran päivässä) ja 40 mg/ml (annetaan kolmesti viikossa) -valmisteiden turvallisuutta ei ole verrattu suoraan samassa tutkimuksessa.

Copaxone 20 mg/ml (annetaan kerran päivässä)

Kaikissa Copaxone 20 mg/ml -valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa injektiokohdan reaktioita havaittiin yleisesti, ja suurin osa Copaxonea saaneista potilaista raportoi niitä. Kontrolloiduissa tutkimuksissa näitä reaktioita ainakin kerran raportoineiden potilaiden määrä oli suurempi Copaxone 20 mg/ml -hoidon aikana (70 %) kuin mitä raportoitiin lumelääkehoidon aikana (37 %). Yleisimmin raportoituja näistä injektiokohdan reaktioista, joita raportoitiin enemmän Copaxone 20 mg/ml -ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, olivat eryteema, kipu, paukama, kutina, turvotus, tulehdus ja yliherkkyys.

Reaktiota, johon liittyy vähintään yksi seuraavista oireista, on kuvattu välittömänä injektion jälkeisenä reaktiona: vasodilataatio, rintakipu, dyspnea, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.4). Tämä reaktio voi ilmetä muutamia minuutteja glatirameeriasetaatti-injektion jälkeen. Vähintään kerran ainakin yhden reaktion oireista raportoi 31 % potilaista, jotka saivat Copaxone 20 mg/ml -valmistetta ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin Copaxone 20 mg/ml -ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot on kerätty neljästä keskeisestä lumelääkekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat Copaxonea 20 mg/pv, ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesti etenevästä MS-taudista (RRMS) osallistui 269 potilasta, jotka saivat Copaxonea 20 mg/pv, ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 35 kuukautta. Neljanteen 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 20 mg/pv, 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 pyörtyminen vapina*	rannekanava- oireyhtymä kognitiiviset häiriöt kouristukset dysgrafia dysleksia dystonia liikehäiriöt myoklonus neuriitti hermo-lihassalpaus nystagmus paralyysi pohjehermon halvaus tokkura näkökentän vajuus
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		palpitaatio* takykardia*	ekstrasystole sinusbradykardia paroksysmaalinen takykardia
Verisuonisto	vasodilataatio*		suonikohjut
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	dyspnea*	yskä kausiluonteinen nuha	apnea nenäverenvuoto hyperventilaatio laryngospasmi keuhkojen toimintahäiriöt tukehtumisen tunne
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt ummetus hammaskaries dyspepsia nielemishäiriö ulosteinkontinenssi oksentelu*	koliitti koolonpolyyppi 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
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus erektiohäiriöt lantionpohjan laskeuma priapismi eturauhasen häiriöt poikkeava PAPA- löydös kivesten häiriöt emättimen verenvuoto vulvovaginaaliset häiriöt

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
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 injektion-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. Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa ei todettu muutoksia Copaxone 20 mg/ml -valmisteen tunnetussa riskiprofiilissa, kun lääkitystä annettiin yhteensä enintään viiden vuoden ajan.

Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000) raportit anafylaktisista reaktioista on saatu Copaxonea saaneilta MS-potilailta kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen.

Copaxone 40 mg/ml (annetaan kolmesti viikossa)

Copaxone 40 mg/ml -valmisteen turvallisuutta arvioitiin aaltomaisesti etenevää MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla kliinisessä lumelääkebokokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa 943 potilasta hoidettiin Copaxone 40 mg/ml -valmisteella kolmesti viikossa ja 461 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä 12 kuukauden ajan.

Yleisesti ottaen Copaxone 40 mg/ml -valmistetta kolme kertaa viikossa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samoja kuin kerran päivässä annettavalla Copaxone 20 mg/ml -valmisteella havaitut tunnetut ja nimetyt haittavaikutukset. Erityisesti injektiokohdan reaktioita (ISR) ja välittömiä injektionjälkeisiä reaktioita (IPIR) ilmoitettiin harvemmin kolme kertaa viikossa annettavalla Copaxone 40 mg/ml -valmisteella kuin kerran päivässä annettavalla Copaxone 20 mg/ml -valmisteella (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Injektiokohdan reaktioita ilmoitettiin 36 %:lla Copaxone 40 mg/ml -valmistetta ja 5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Välittömiä injektionjälkeisiä reaktioita ilmoitettiin 8 %:lla Copaxone 40 mg/ml -valmistetta ja 2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Erityiset havainnot joistakin tietyistä haittavaikutuksista:

- Anafylaktisia reaktioita havaittiin harvoin (≥ 1/10 000, < 1/1 000) MS-potilailla, joita hoidettiin Copaxone 20 mg/ml -valmisteella kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Näitä ilmoitettiin 0,3 %:lla Copaxone 40 mg/ml -valmistetta saaneista potilaista (melko harvinainen: ≥ 1/1 000, < 1/100).
- Pistoskohdan nekroosia ei ilmoitettu.

- Eryteemaa ja kipua raajoissa, joita ei merkitty Copaxone 20 mg/ml -valmisteen haittavaikutuksiksi, ilmoitettiin kumpaakin 2,1 %:lla Copaxone 40 mg/ml -valmistetta saaneista potilaista (yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota ja toksista hepatiittia, joita havaittiin harvoin myös Copaxone 20 mg/ml -valmisteella hoidetuilla MS-tautia sairastaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeen, ilmoitettiin kumpaakin yhdellä Copaxone 40 mg/ml -valmistetta saaneella potilaalla (0,1 %) (melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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 immunitetin 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 patofysiologiaa tunnetaan vain osittain.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomaisesti etenevä MS-tauti (RRMS):

Kolmesti viikossa ihon alle annettavien Copaxone 40 mg/ml -pistosten tehoa relapsien frekvenssin vähentämisessä tukee yksi, 12 kuukauden pituinen lumelääkekontrolloitu tutkimus.

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa aaltomaisesti eteneväksi MS-taudiksi määriteltiin tilanne, jossa potilaalla oli ilmennyt joko vähintään yksi dokumentoitu relapsi edeltävien 12 kuukauden aikana, tai vähintään kaksi dokumentoitua relapsia edeltävien 24 kuukauden aikana, tai yksi dokumentoitu relapsi edeltävien 12 - 24 kuukauden aikana ja vähintään yksi dokumentoitu gadoliniumilla tehostuva T₁-leesio magneettikuvauksissa edeltävien 12 kuukauden aikana.

Tutkimuksen ensisijainena päätemuuttujana oli vahvistettujen relapsien kokonaismäärä. Toissijaisiin MRI-tuloksiin sisältyi uusien/laajenevien T₂-leesioiden kumulatiivinen lukumäärä ja tehostuvien T₁-painotteisten leesioiden kumulatiivinen lukumäärä, jotka molemmat mitattiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla.

Yhteensä 1 404 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Copaxone 40 mg/ml -valmistetta (n = 943) tai lumelääkettä (n = 461). Molemmat hoitoryhmät olivat vertailukelpoisia perusdemografian, MS-taudin ominaispiirteiden ja MRI-parametrien suhteen. Potilaiden relapsien mediaani oli 2,0 kahden seulontaa edeltäneen vuoden aikana.

Lumelääkkeeseen verrattuna Copaxone 40 mg/ml -valmisteella kolmesti viikossa hoidettujen potilaiden ensisijaisissa ja toissijaisissa päätemuuttujissa oli mielekkäitä ja tilastollisesti merkitseviä alenemia, mikä on johdonmukaista Copaxone 20 mg/ml -valmisteella hoidettujen potilaiden hoitotulosten kanssa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien arvot ITT-populaatiossa:

Päätemuuttuja	Korjattu keskiarvoestimaatti		P-arvo
	Copaxone (40 mg/ml) (N = 943)	Lumelääke (N = 461)	
Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absoluuttinen riskiero* (95 % luottamusvälit)	-0,174 [-0,2841 – -0,0639]		
Uusien/laajenevien T ₂ -leesioiden kumulatiivinen lukumäärä 6 kk ja 12 kk kohdalla	3,650	5,592	p < 0,0001
Tiheyksien suhde** (95 % luottamusvälit)	0,653 [0,546 – 0,780]		
Tehostuvien leesioiden kumulatiivinen lukumäärä T ₁ -painotteisissa kuvissa 6 ja 12 kk:n kohdalla	0,905	1,639	p < 0,0001
Tiheyksien suhde** (95 % luottamusvälit)	0,552 [0,436 – 0,699]		

*Absoluuttinen riskiero on 40 mg glatirameeriasetaattihoitoa kolmesti viikossa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden pahenemisvaiheiden vuotuisten määrien (ARR) korjattujen keskiarvojen ero.

**Tiheyksien suhde on 40 mg glatirameeriasetaattihoitoa kolmesti viikossa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden korjattujen keskiarvojen suhde.

Copaxone 20 mg/ml (annetaan kerran päivässä) ja 40 mg/ml (annetaan kolmesti viikossa) -valmisteiden tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu toisiinsa suoraan samassa tutkimuksessa.

Copaxone 40 mg/ml: Yhtenä lumelääkekontrolloidun, 12 kuukautta kestäneen tutkimuksen (GALA) kokeellisena päätepisteenä oli kumulatiiviset osuudet potilaista, joilla todettiin toimintakykyä heikentävien oireiden etenemistä (CDP) 3 kuukaudessa. Kolmessa kuukaudessa CDP:n koki 3 % lumelääkettä saaneista ja 3,5 % Copaxone-hoitoa saaneista potilaista [kerroinsuhde OR (95 %:in luottamusväli): 1,182 (0,661–2,117), p = 0,5726]. Kyseisen tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa (pisimmillään 7 vuotta) aika 6 kk:n CDP:hen toimi yhtenä kokeellisena

päätepisteenä. Riskisuhde (HR) [95 %:in luottamusväli] ITT-populaatiossa oli 0,892 [0,688–1,157] ($p = 0,3898$), kun verrattiin ryhmää, joka oli aloittanut Copaxone-hoitonsa varhain verrattuna niihin, joiden hoito alkoi vasta myöhemmin tutkimusjakson aikana.

Tällä hetkellä ei ole näyttöä Copaxonen käytöstä potilailla, joilla on primaaristi tai sekundaarisesti progressiivinen sairaus.

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

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Pitä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessaan. Herkkä valolle.
Säilytä 2–8 °C (jäähäpissa).

Ei saa jäätyä.

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

Jos kuukauden jakson jälkeen Copaxone injektio ruiskuja ei ole käytetty ja ne ovat edelleen alkuperäispakkauksessaan, on ne siirrettävä takaisin jääähppiin (2–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Copaxone 40 mg/ml injektio nestettä sisältävä esitety ruisku koostuu ruiskusylinteristä (1 ml, väritöntä tyyppi I lasia), siihen kiinnitetystä neulasta, männästä (sininen polypropyleenistä tai polystyreenistä valmistettu varsi), kumisesta tulpasta ja neulansuouksesta.

Jokainen esitety ruisku on pakattu erikseen omaan PVC-suojapakkaukseensa.

Copaxone 40 mg/ml on saatavilla

- pakkauksissa, joissa on 3 tai 12 esitety ruiskua, ja
- monipakkauksissa, joissa on 36 (3x12) esitety ruiskua.

Esitety ruisku sisältää 1 ml injektio nestettä.

Kaikkia pakkaus kokoja 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

31602

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2019