

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 määritellä, 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 multipplisklerosin (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 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).

Iäkkäät 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 pistokerralla, sillä se vähentää ärsytyksen tai kivun mahdollista esiintymistä injektiokohdassa. 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 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 maksatoksisien 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. Yhteisvaikutuksista beta-interferonin kanssa ei ole tietoa.

Injektio kohdan 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 karbamatsepsiini eivät syrjäytä Copaxonea, eikä Copaxone syrjäytä fenytoiinia tai karbamatsepsiiniä. 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 sikiön/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

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

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

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 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. 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 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)	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		

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)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		ihon benigni neoplasma neoplasma	ihosyöpä		
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 hallusinaatiot vihamielisyys mania persoonallisuuden häiriöt itsemurhayritys		

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)
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			
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		

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)
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 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 virtsatie		virtsaamispakko tiheävirtsaisuus virtsan retentio	hematuria munuaiskivitauti virtsateiden häiriöt poikkeava virtsalöydös		
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus erektiohäiriöt lantiopohjan 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)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia rintakipu* injektio- kohdan reaktiot*§ kipu*	vilunväristykset* kasvojen turvotus* injektio- kohdan atrofia* paikallinen reaktio* raajojen turvotus turvotus kuume	kysta krapulaoireet 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. 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 lumelääkekontrolloidussa 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 injektio-
kohdan reaktioita (ISR) ja välittömiä injektio-
jälkeisiä 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 %).

Injektio-
kohdan reaktioita ilmoitettiin 36 %:lla Copaxone 40 mg/ml -valmistetta ja 5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Välittömiä injektio-
jälkeisiä 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: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

- 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 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 perusedemografian, 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 % luottamusväli)	-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 % luottamusväli)	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 % luottamusväli)	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 päätepisteinä 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 Farmakokineitiikka

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 jäätyä.

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Copaxone 40 mg/ml injektioestettä sisältävä esitäytetty ruisku koostuu ruiskusylinteristä (1 ml, väritöntä tyyppiin I lasia), siihen kiinnitetystä neulasta, männästä (sininen polypropyleenista tai polystyreenistä valmistettu varsi), kumisesta tulpasta ja neulansuojuksesta.

Jokainen esitäytetty ruisku on pakattu erikseen omaan PVC-suojapakkaukseensa.

Copaxone 40 mg/ml on saatavilla

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

Esitäytetty ruisku sisältää 1 ml injektioestettä.

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

31602

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Copaxone 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 förfylld spruta (1 ml injektionsvätska) innehåller 40 mg glatirameracetat*, vilket motsvarar 36 mg glatiramer.

*Glatirameracetat är acetatsaltet av syntetiska polypeptider innehållande fyra naturligt förekommande aminosyror: L-glutaminsyra, L-alanin, L-tyrosin och L-lysin, 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 i förfylld spruta (injektionsvätska)

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Injektionsvätskan har ett pH-värde på 5,5-7,0 och en osmolaritet på ungefär 300 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 40 mg Copaxone (en förfylld spruta) administrerat som en subkutan injektion tre gånger i veckan, med minst 48 timmars intervaller.

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.

Det finns inte tillräckligt med information för att kunna rekommendera användning av Copaxone 40 mg/ml 3 gånger per vecka till barn och ungdomar under 18 år. Copaxone 40 mg/ml 3 gånger per vecka 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 injektionstillfälle, då detta minskar risken för irritation och smärta på injektionsstället. Områden för självinjektion omfattar buken, överarmar, 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 marknads godkännandet (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.

Det finns ingen information om eventuella interaktioner med beta-interferon.

En ökad incidens av reaktioner på injektionsstället har observerats hos Copaxone-behandlade patienter som samtidigt erhållit kortikosteroider.

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

Djurstudier har inte påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Aktuella data från gravida kvinnor indikerar inte några missbildningar eller fostertoxicitet/neonatal toxicitet vid behandling med Copaxone 20 mg/ml. Den erfarenhet som samlats gällande bruk av Copaxone 40 mg/ml stämmer överens med dessa observationer. Inga relevanta epidemiologiska data finns idag tillgängliga. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Copaxone under graviditet undvikas såvida inte nyttan för modern anses överstiga risken för fostret.

Amning

De fysikalisk-kemiska egenskaperna och låg absorption vid oral administrering tyder på att exponeringen av glatirameracetat hos nyfödda och spädbarn via bröstmjölk 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

De flesta säkerhetsdata för Copaxone har samlats in för Copaxone 20 mg/ml administrerat som en subkutan injektion en gång dagligen. I det här avsnittet presenteras säkerhetsdata som samlats in från fyra placebokontrollerade prövningar med Copaxone 20 mg/ml administrerat en gång dagligen och från en placebokontrollerad prövning med Copaxone 40 mg/ml administrerat tre gånger per vecka.

En direkt jämförelse av säkerheten mellan Copaxone 20 mg/ml (administrerat dagligen) och 40 mg/ml (administrerat tre gånger per vecka) i samma studie har inte utförts.

Copaxone 20 mg/ml (administreras en gång per dag):

I alla kliniska prövningar som gäller Copaxone 20 mg/ml har reaktioner på injektionsstället varit en vanlig biverkning, 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 20 mg/ml (70 %) än vid injektion av placebo (37 %). De vanligast rapporterade reaktionerna på injektionsstället som rapporterats mer frekvent för Copaxone 20 mg/ml än med placebo har varit erytem, smärta, svullnad, klåda, ödem, inflammation och överkänslighet.

En reaktion förknippad med åtminstone ett eller flera av följande symtom har beskrivits som en omedelbar post-injektionsreaktion: vasodilatation, bröstsmärta, dyspné, hjärtklappning eller takykardi (se avsnitt 4.4). Denna reaktion kan inträffa inom några minuter efter en injektion med glatirameracetat. Åtminstone ett av dessa symtom har rapporterats vid åtminstone ett tillfälle hos 31 % av patienterna som fick Copaxone 20 mg/ml jämfört med 13 % av patienterna i placebogruppen.

Biverkningar som identifieras under kliniska prövningar och efter marknads godkännandet presenteras i tabellen nedan. Data från kliniska prövningar härrör sig från fyra pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med totalt 512 patienter behandlade med Copaxone 20 mg/dag 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 20 mg/dag 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 20 mg/dag 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, <i>herpes simplex</i> , <i>otitis media</i> , rinit, tandabscesser, vaginal kandidos*	Abscess, cellulit, furunkel, <i>herpes zoster</i> , pyelonefrit		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Godartad hudtumör, neoplasi	hudcancer		

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)
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati*	Leukocytos, leukopeni, splenomegali, trombocytopeni, onormal lymfocytmorfologi		
Immunsystemet		Överkänslighet			
Endokrina systemet			Struma, hypertyreos		
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet, viktuppgång*	Alkoholintolerans, gikt, hyperlipidemi, 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		

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)
Magtarmkanalen	Illamående*	Anorektal sjukdom, förstoppning, karies, dyspepsi, dysfagi, avföringsinkontinens, kräkningar*	Kolit, kolonpolyper, enterokolit, rapningar, esofagussår, parodontit, rektal blödning, spottkörtelförstoring		
Lever och gallvägar		Onormala leverprovsvär	Kolelithiasis, leverförstoring	Toxisk hepatit, leverskada	Leversvikt [#]
Hud och subkutan vävnad	Utslag*	Ekkymos, hyperhidros, pruritus, hudskador*, urtikaria	Angioödem, kontaktdermatit, <i>erythema nodosum</i> , <i>nodulus</i>		
Muskuloskeletala 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 symtom och/eller symtom 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 postinjektionsreaktion, inflammation, nekros på injektionsstället, slemhinnepåverkan		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Post-vaccinationsyndrom		

* 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 lipotrofi 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 20 mg/ml observerades under den öppna uppföljningsperioden på upp till 5 år.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) fall av anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos MS-patienter behandlade med Copaxone i okontrollerade kliniska prövningar samt i samband med erfarenhet efter lansering av Copaxone.

Copaxone 40 mg/ml (administreras tre gånger i veckan):

Säkerheten för Copaxone 40 mg/ml utvärderades baserat på en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning på RRMS-patienter och omfattade 943 patienter behandlade med Copaxone 40 mg/ml tre gånger per vecka och 461 patienter behandlade med placebo i 12 månader.

I allmänhet var den typ av biverkningar som sågs hos patienter behandlade med Copaxone 40 mg/ml administrerat tre gånger per vecka de samma som redan var kända och noterade för Copaxone 20 mg/ml administrerat en gång dagligen. Framförallt rapporterades reaktioner på injektionsstället (ISR) och omedelbara post-injektionsreaktioner (IPIR) med lägre frekvens för Copaxone 40 mg/ml administrerat tre gånger per vecka än för Copaxone 20 mg/ml administrerat dagligen (35,5 % jämfört med 70 % för ISR respektive 7,8 % jämfört med 31 % för IPIR).

Reaktioner på injektionsstället rapporterades av 36 % av patienterna som fick Copaxone 40 mg/ml jämfört med 5 % av patienterna som fick placebo. Omedelbara post-injektionsreaktioner rapporterades hos 8 % av patienterna som fick Copaxone 40 mg/ml jämfört med 2 % av patienterna som fick placebo.

Ett fåtal specifika biverkningar är noterade:

- Anafylaktiska reaktioner rapporterades i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) hos MS-patienter behandlade med Copaxone 20 mg/ml i okontrollerade kliniska prövningar och i samband med erfarenhet efter lansering. Detta rapporterades av 0,3 % av patienterna som fick Copaxone 40 mg/ml (mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).
- Nekros vid injektionsstället rapporterades inte.
- Huderytem och extremitetssmärta, som inte noterats för Copaxone 20 mg/ml, rapporterades var och en hos 2,1 % av patienterna som fick Copaxone 40 mg/ml (vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Läkemedelsinducerad leverskada och toxisk hepatit rapporterades var och en av en patient (0,1 %) som fick Copaxone 40 mg/ml (mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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 symtomatisk 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):

Evidens som stödjer effekten av Copaxone 40 mg/ml injektion administrerad subkutant tre gånger per vecka för att minska antalet skov kommer från en 12 månader lång placebokontrollerad prövning.

I den pivotala kliniska prövningen karaktäriserades skovvis förlöpande multipel skleros som antingen minst ett dokumenterat skov under de senaste 12 månaderna, eller minst två dokumenterade skov under de senaste 24 månaderna, eller ett dokumenterat skov mellan de senaste 12 och 24 månaderna med minst en dokumenterat T1-gadoliniumkontrastförstärkt lesion vid magnetkameraundersökning utförd under de senaste 12 månaderna.

Det primära effektmåttet var totalt antal bekräftade skov. Sekundära MRI-resultat inkluderade kumulativt antal nya/förstorade T2-lesioner och kumulativt antal förstärkta lesioner på T1-viktade bilder, båda uppmätta månad 6 och 12.

Totalt 1 404 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen Copaxone 40 mg/ml (n = 943) eller placebo (n = 461). Båda behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på demografi vid baslinjen, sjukdomskaraktäristika vid MS, och MRI-parametrar. Patienterna hade en median på 2,0 skov under 2 år före screening.

Jämfört med placebo hade patienter behandlade med Copaxone 40 mg/ml tre gånger per vecka betydande och statistiskt signifikanta minskningar av primära och sekundära effektmått vilket är i enlighet med behandlingseffekten av Copaxone 20 mg/ml administrerat dagligen.

Följande tabell visar värden för primära och sekundära effektmått för intent-to-treat-populationen:

Effektmått	Beräknat justerat medelvärde		P-värde
	Copaxone (40 mg/ml) (n = 943)	Placebo (n = 461)	
Årlig skovfrekvens (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absolut riskskillnad* (95 % konfidensintervall)	-0,174 [-0,2841 till -0,0639]		
Kumulativt antal nya/förstorade T2-lesioner månad 6 och 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Frekvenskvot** (95 % konfidensintervall)	0,653 [0,546 till 0,780]		
Kumulativt antal förstärkta lesioner på T1-viktade bilder månad 6 och 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Frekvenskvot** (95 % konfidensintervall)	0,552 [0,436 till 0,699]		

*Absolut riskskillnad definieras som skillnaden mellan justerat medelvärde för årlig skovfrekvens (ARR) för glatirameracetat 40 mg tre gånger per vecka och justerat medelvärde för ARR för placebo.

** Frekvenskvot definieras som kvoten mellan glatirameracetat 40 mg tre gånger per vecka och placebojusterade medelvärdesfrekvenser.

En direkt jämförelse av effekt och säkerhet mellan Copaxone 20 mg/ml (administrerat dagligen) och 40 mg/ml (administrerat tre gånger per vecka) i samma studie har inte utförts.

Copaxone 40 mg/ml: Andelen patienter med 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP) var ett explorativt effektmått i en placebokontrollerad 12-månadersstudie (GALA). 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning påvisades hos 3 % av de placebobehandlade respektive 3,5 % av de Copaxone-behandlade patienterna [oddskvot (OR) (95 % konfidensintervall): 1,182 (0,661 - 2,117), p = 0,5726]. Tid till 6-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning var ett explorativt effektmått då även den öppna förlängningsstudien (upp till 7 år) omfattades. Riskkvoten [95 % konfidensintervall] för "intent to treat"-kohorten, vid jämförelse mellan gruppen som startade behandling med Copaxone tidigt och gruppen som startade behandling senare var 0,892 [0,688 - 1,157] (p = 0,3898).

Det finns för närvarande inget stöd för att använda Copaxone hos patienter med primär eller sekundär progressiv sjukdom.

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 reduktion av viktökningen hos avkommor födda av råttor 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/m²) 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 i 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 40 mg/ml injektionsvätska består av en färglös sprutacylinder på 1 ml av typ I-glas försedd med fast nål, en kolv (blå kolvstång av polypropen eller polystyren), en propp av gummi och ett nålskydd.

Varje förfyllda spruta är enstycksförpackad i en skyddsförpackning av PVC.

Copaxone 40 mg/ml finns tillgängligt i:

- förpackningar innehållande 3, 12 eller 36 förfyllda sprutor och
- multipack innehållande 36 (3 x 12) 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

31602

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.2.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 4.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.2.2022