

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Copaxone 40 mg/ml, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprautu (1 ml) af stungulyfi, lausn, inniheldur 40 mg af glatíramerasetati*, sem jafngildir 36 mg af glatírameri.

* Glatíramerasetat er asetatsalt samtengdra fjölpeptíða, sem innihalda fjórar náttúrulegar amínósýrur: L-glútamínsýru í mólhlutfalli 0,129-0,153, L-alanín í mólhlutfalli 0,392-0,462, L-týrósín í mólhlutfalli 0,086-0,100 og L-lýsín í mólhlutfalli 0,300-0,374. Meðalsameindapungi glatíramerasetats er á bilinu 5.000-9.000 dalton. Vegna þess hve samsetning þess er flókin er ekki hægt að aðgreina fullkomlega tiltekið fjölpeptíð, einnig m.t.t. amínósýruraða, þó að loka samsetning glatíramerasetats sé ekki algerlega af handahófi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling).

Tær lausn án sjáanlegra agna.

Stungulyf, lausn er með pH gildið 5,5 – 7,0 og osmósuþéttni u.þ.b. 300 mOsmol/l

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Copaxone er ætlað til meðferðar á versnandi formum heila- og mænisiggs (multiple sclerosis (MS)) (sjá kafla 5.1 fyrir mikilvægar upplýsingar um þann hóp sem verkun hefur verið staðfest hjá).

Copaxone er ekki ætlað til notkunar við síversnunarformi sjúkdómsins.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur í taugasjúkdómum eða læknir með reynslu af meðferð við MS á að hafa eftirlit með því þegar meðferð með Copaxone er hafin.

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 40 mg af glatíramerasetati (ein áfyllt sprautu) gefið með inndælingu undir húð þrisvar sinnum í viku með a.m.k. 48 klst. millibili.

Að svo komnu máli er ekki vitað hversu lengi á að meðhöndla sjúkling.

Ákvörðun um langtímameðferð á að taka í hverju einstöku tilviki af læknum sem stjórnar meðferðinni.

Skert nýrnastarfsemi

Notkun Copaxone hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Notkun Copaxone hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun glatíramerasetats hjá börnum og unglingum. Ekki eru fyrirliggjandi nægar upplýsingar um notkun Copaxone 40 mg/ml þrisvar sinnum í viku hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára, svo hægt sé að ráðleggja notkun þess. Því á ekki að nota Copaxone 40 mg/ml þrisvar sinnum í viku handa börnum.

Lyfjagjöf

Copaxone er ætlað til notkunar undir húð.

Kenna á sjúklingum að sprauta sig sjálfir. Heilbrigðisstarfsmaður á að fylgjast með sjúklingum í fyrsta skipti sem þeir sprauta sig sjálfir og næstu 30 mínútur þar á eftir.

Velja á nýjan stungustað fyrir hverja inndælingu til að minnka hættu á einhverri ertingu eða verkjum á stungustað. Staðir sem henta þegar sjúklingur sprautar sig sjálfur eru kviður, upphandleggir, mjaðmir og læri.

CSYNC búnaðurinn er fánlegur ef sjúklingurinn kys að sprauta sig með inndælingarbúnaði. CSYNC búnaðurinn er sjálfvirkur inndælingarbúnaður til notkunar með Copaxone áfylltum sprautum og hefur ekki verið prófaður með neinum öðrum áfylltum sprautum. CSYNC búnaðinn á að nota samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda búnaðarins.

4.3 Frábendingar

Eftirfarandi aðstæður eru frábending gegn notkun Copaxone:

- Ofnæmi fyrir virka efninu (glatíramerasetati) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Copaxone á einungis að gefa undir húð. Copaxone á hvorki að gefa í bláæð né í vöðva.

Læknirinn sem stjórnar meðferðinni á að útskýra fyrir sjúklingi að innan nokkurra mínútna eftir Copaxone inndælingu getur a.m.k. eitt af eftirfarandi einkennum komið fram: æðavíkkun (roði), brjóstverkur, mæði, hjartsláttarónot eða hraður hjartsláttur (sjá kafla 4.8). Flestar þessar verkanir vara stutt og lagast af sjálfu sér án þess að hafa neinar afleiðingar í för með sér. Ef alvarlegar aukaverkanir sjást, verður sjúklingur að hætta Copaxone meðferðinni þegar í stað og hafa samband við lækinn eða lækni á bráðamóttöku. Hefja á meðferð við einkennum í samráði við lækinn.

Ekkert bendir til þess að einhverjir ákveðnir sjúklingahópar séu í sérstakri hættu vegna þessara verka. Engu að síður á að gæta varúðar þegar Copaxone er gefið sjúklingum sem eru með hjartasjúkdóma. Fylgjast á reglulega með þessum sjúklingum meðan á meðferð stendur.

Greint hefur verið frá krömpum og/eða bráðaofnæmi eða ofnæmi, en það er mjög sjaldgæft. Alvarlegt ofnæmi (t.d. berkjukrampar, bráðaofnæmi eða ofsakláði) getur einstöku sinnum komið fram. Ef verkanirnar eru alvarlegar, á að hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf Copaxone.

Glatíramerasetat virk mótefni fundust í sermi sjúklinga meðan á daglegri langtímameðferð með Copaxone stóð. Hámarksgildi náðist eftir 3-4 mánaða meðferð að meðaltali, lækkaði síðan og varð stöðug við gildi rétt ofan við upphafsgildi.

Ekkert bendir til þess að þessi glatíramerasetat virku mótefni dragi úr klínískri verkun Copaxone eða að myndun þeirra sé líkleg til að hafa áhrif á klíníska verkun þess.

Fylgjast á með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á meðan þeir eru meðhöndlaðir með Copaxone. Þó ekkert bendi til þess að útfellingar ónæmisflétta í gauklum (glomerular deposition of immune complexes) eigi sér stað hjá sjúklingum, er ekki hægt að útiloka þann möguleika.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum alvarlegra lifrarskemmda (þ.m.t. lifrabólgu ásamt gulu, lifrabilun og lifrarígræðslu í einstökum tilfellum). Lifrarskemmdir komu fram dögum til árum eftir upphaf meðferðar með Copaxone. Flest tilvik alvarlegra lifrarskemmda gengu til baka eftir að meðferð var hætt. Í sumum tilfellum komu þessi viðbrögð fram þegar um var að ræða óhóflega áfengisneyslu, fyrirliggjandi lifrarskemmd eða sögu um lifrarskemmd og notkun annarra lyfja sem hugsanlega höfðu eiturverkun á lifur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn um lifrarskemmdir og gefa skal þeim fyrirmæli um að leita tafarlaust til læknis ef vart verður einkenna um lifrarskemmdir. Íhuga skal að hætta notkun Copaxone ef klínískt marktæk lifrarskemmd kemur fram.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli Copaxone og annarra lyfja hafa ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti. Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við beta-interferón.

Aukin tíðni viðbragða á stungustað hefur sést hjá sjúklingum sem fá barkstera samhliða meðferð með Copaxone.

In vitro rannsóknir benda til þess að glatíramerasetat í blóði sé mikið bundið plasmapróteinum, en fenýtóín eða karbamazepín ryðji því ekki út né heldur ryðji það þessum lyfjum út. Engu að síður getur Copaxone fræðilega haft aukin áhrif á dreifingu próteinbundinna efna og á að fylgjast náið með samhliðanotkun slíkra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna (300-1.000 þunganir) benda hvorki til þess að það valdi vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun Copaxone á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstgjöf

Eðlisefnafræðilegir eiginleikar og lítið frásög eftir inntöku benda til þess að útsetning nýbura/ungbarna fyrir glatíramerasetati í brjóstamjólk sé hverfandi. Afturskyggn rannsókn án íhlutunar á 60 brjóstmylkingum mæðra sem voru útsettar fyrir glatíramerasetati samanborið við 60 brjóstmylkinga mæðra sem voru ekki útsettar fyrir neinni sjúkdómstemplandi meðferð, ásamt takmörkuðum upplýsingum hjá mönnum eftir markaðssetningu, sýndu engin neikvæð áhrif glatíramerasetats.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Copaxone.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Stærstum hluta öryggisupplýsinga fyrir Copaxone var safnað við gjöf Copaxone 20 mg/ml undir húð einu sinni á sólarhring. Í þessum kafla koma fram samanlagðar upplýsingar um öryggi úr fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem Copaxone 20 mg/ml var gefið einu sinni á sólarhring og úr einni samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem Copaxone 40 mg/ml var gefið þrisvar sinnum í viku.

Beinn samanburður á öryggi milli Copaxone 20 mg/ml (gefið daglega) og 40 mg/ml (gefið þrisvar sinnum í viku) í sömu rannsókn hefur ekki verið gerður.

Copaxone 20 mg/ml (gefið einu sinni á sólarhring)

Í öllum klínískum rannsóknum með Copaxone 20 mg/ml voru viðbrögð á stungustað algengustu aukaverkanirnar og skýrði mikill meirihluti sjúklinga sem fengu Copaxone frá þeim. Í samanburðarrannsóknum var hlutfall þeirra sjúklinga sem skýrðu a.m.k. einu sinni frá þessum viðbrögðum hærra eftir meðferð með Copaxone 20 mg/ml (70%) en eftir inndælingu á lyfleysu (37%). Algengastar þessara staðbundnu viðbragða sem skýrt var frá, sem voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Copaxone 20 mg/ml en þeim sem fengu lyfleysu, voru hörundsroði, verkur, þykkildi, kláði, bjúgur, bólga og ofnæmi.

Aukaverkunum sem tengjast a.m.k. einu eða fleiri eftirfarandi einkenna hefur verið lýst skömmu eftir inndælingu: æðavíkkun (húðroði), brjóstverkur, mæði, hjartsláttarónot eða hraður hjartsláttur (sjá kafla 4.4). Þessar aukaverkanir geta komið fram innan nokkurra mínútna frá inndælingu Copaxone. Greint var frá a.m.k. einni af þessum aukaverkunum strax eftir inndælingu í það minnsta í eitt skipti hjá 31% sjúklinga sem fengu Copaxone 20 mg/ml samanborið við 13% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í töflunni hér að neðan er gerð grein fyrir öllum aukaverkunum sem komu í ljós í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru fengnar úr fjórum grundvallarrannsóknum sem voru tvíblindar samanburðarráttir með lyfleysu, með samtals 512 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Copaxone 20 mg/sólarhring og 509 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í allt að 36 mánuði. Þrjár rannsóknir á RRMS tóku til 269 sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Copaxone 20 mg/sólarhring og 271 sjúklings sem var meðhöndlaður með lyfleysu, í allt að 35 mánuði. Fjórða rannsóknin var gerð hjá sjúklingum sem skilgreindir voru í áhættuhópi fyrir klínískt staðfest heila- og mænisigg (clinical definite multiple sclerosis (CDMS)) og höfðu fengið fyrsta vel skilgreinda klíníska tilfellið, þar af voru 243 sjúklingar meðhöndlaðir með Copaxone 20 mg/sólarhring og 238 sjúklingar með lyfleysu í allt að 36 mánuði.

Líffærakerfi	Mjög algengar (> 1/10)	Algengar (> 1/100 til ≤ 1/10)	Sjaldgæfar (> 1/1.000 til ≤ 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrir- liggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking, influensa	Berkjubólga, maga- og garnabólga, áblástur, miðeyrabólga, nefslímhúðar-bólga, tannrótarkýli, sveppasýking í leggöngum*	Ígerð, netjubólga, graftarkýli, ristill, nýrna- og nýrnaskjóðubólga		
Æxli, góðkynja, illkynja (einnig. blöðrur og separ)		Góðkynja húðæxli, æxli	Húðkrabbamein		
Blóð og eitlar		Eitlastækkar*	Hvítfrumna-fjölgun, hvítfrumnafæð, miltisstækkun, blóðflagnafæð, afbrigðileg lögun eitilfrumna		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			

Innkirtlar			Skjaldkirtils- stækkun, ofstarfsemi skjaldkirtils		
Efnaskipti og næring		Lystarleysi, þyngdaraukning *	Áfengisóþol, þvagsýrugigt, blóðfituaukning, blóðnatríum- hækkun, lækkun á ferrítíngildum í sermi		
Geðræn vandamál	Kvíði*, þunglyndi	Taugaveiklun	Óeðlilegar draumfarir, ruglástand, sælutilfinning, ofskynjanir, óvild, oflæti, persónuleika- truflanir, sjálfsvígs- tilraunir		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Bragðtruflanir, ofstæling, mígreni, taltruflanir, yfirlið, skjálfti*	Heilkenni miðtaugar- þvingunar, breytingar á vitrænni getu, krampi, rittregða, lesblinda, truflanir á vöðvaspennu, hreyfingar- truflanir Vöðvarykkja- krampar, taugabólga, hömlun taugavöðvaboða , augntin, lömun, ristarbeygju- lömun, hugstol, sjónsviðs- skerðing		
Augu		Tvísýni, augnsjúkdómar*	Drer á auga, vefskemmd á hornhimnu, augnþurrkur, blæðing í auga, sig á augnloki, ljósopsstæring, sjóntaugar- visnun		
Eyru og völundarhús		Eyrnasjúkdómar			
Hjarta		Hjartsláttarónot *, hraður	Aukaslög, gúlshægsláttur,		

		hjartsláttur*	hraðsláttarköst		
Æðar	Æðavíkkun*		Æðahnútar		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði*	Hósti, árstíðabundin nefslímhúðar-bólga	Öndunarstöðvun, blóðnasir, oföndun, raddbanda-krampi, lungna-sjúkdómar, köfnunar-tilfinning		
Meltingarfæri	Ógleði*	Einkenni frá endaparmi, hægðartregða, tannáta, meltingar-truflanir, kyngingartregða, saurlos, uppköst*	Ristilbólga, ristilsepar, garna- og ristilbólga, ropi, sár í vélinda, tannslíðursbólga, blæðing úr endaparmi, stækkun munnvatnskirtla		
Lifur og gall		Óeðlileg gildi á lifrarprófi	Gallsteinar, lifrarstækkun	Eitrunarlifrabólga, lifrarskemmdir	Lifrabilun [#]
Húð og undirhúð	Útbrot*	Flekkblæðingar, aukin svitamyndun, kláði, húðsjúkdómar*, ofsakláði	Ofnæmisjúgur (agioedema), snertiofnæmi, þrymlaroði, hnökrar í húð		
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir, bakverkir*	Hálsverkir	Liðbólgur, belgbólga, verkur í síðu, vöðvarýrnun, slitgigt		
Nýru og þvaghæri		Bráð þvaglát, tíð þvaglát, þvagteppa	Blóð í þvagi, nýrnasteinar, þvaghæra-sjúkdómar, óeðlilegt þvag		
Æxlunarfæri og brjóst			Blóðsókn til brjósta, ristuflanir, líffærasig í grindarholi, standpína, einkenni frá blöðruhálskirtli, óeðlilegt leghálsstrok, einkenni frá eistum, blæðingar frá leggöngum, einkenni frá sköpum kvenna		

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, brjóstverkur*, viðbrögð á stungustað*§, verkur*	Kuldahrollur*, andlitsbjúgur*, vefjarýrnun á stungustað*, staðbundin viðbrögð*, bjúgur á útlimum, bjúgur, hiti	Blöðrumyndun, timburmenn, lágur líkamshiti, einkenni skömmu eftir inndælingu, bólga, drep á stungustað, slímhúðar-sjúkdómar		
Áverkar og eitranir			Bólusetningar-heilkenni		

* Meira en 2% (> 2/100) hærrí tíðni hjá hópnunum sem meðhöndlaðir voru með Copaxone en þeim sem fékk lyfleysu. Aukaverkun án * táknsins þýðir að munurinn sé minni en eða jafn 2%.

§ Hugtakið „viðbrögð á stungustað“ (ýmis konar) á við allar aukaverkanir sem koma fyrir á stungustað nema vefjarýrnun á stungustað og drep á stungustað, sem eru birt annarsstaðar í töflunni.

* Meðtalin eru einkenni sem tengjast staðbundinni fiturýrnun á stungustað.

Tilkynt var um nokkur tilfelli með lifrarígræðslu.

Í fjórðu rannsókninni, sem getið er hér fyrir framan, var opin meðferð í kjölfar samanburðartímabils með lyfleysu. Engar breytingar komu í ljós á þekktri áhættu af Copaxone 20 mg/ml á eftirfylgnitímabili með opinni meðferð í allt að 5 ár.

Mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) tilvik af ofnæmislosti voru skráð hjá MS-sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Copaxone í klínískum rannsóknum sem ekki voru samanburðarrannsóknir og eftir markaðssetningu Copaxone.

Copaxone 40 mg/ml (gefið þrisvar í viku)

Öryggi Copaxone 40 mg/ml var metið í tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með versnandi-rénunarform af heila- og mænusiggi (RRMS), þar sem samtals 943 sjúklingar fengu meðferð með Copaxone 40 mg/ml þrisvar sinnum í viku og 461 sjúklingar fengu meðferð með lyfleysu í 12 mánuði.

Þær aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Copaxone 40 mg/ml þrisvar sinnum í viku voru almennt þegar þekktar og skráðar fyrir Copaxone 20 mg/ml gefið daglega. Einkum var greint frá færri aukaverkunum á stungustað og einkennum skömmu eftir inndælingu með Copaxone 40 mg/ml gefið þrisvar sinnum í viku en með Copaxone 20 mg/ml gefið daglega (35,5% samanborið við 70% fyrir aukaverkanir á stungustað og 7,8% samanborið við 31% fyrir einkenni skömmu eftir inndælingu, í þeirri röð).

Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 36% sjúklinga sem fengu Copaxone 40 mg/ml samanborið við 5% sem fengu lyfleysu. Einkenni skömmu eftir inndælingu komu fram hjá 8% sjúklinga sem fengu Copaxone 40 mg/ml samanborið við 2% sem fengu lyfleysu.

Greint var frá nokkrum sértækum aukaverkunum:

- Bráðaofnæmisviðbrögð komu mjög sjaldan fram ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) hjá MS-sjúklingum sem fengu meðferð með Copaxone 20 mg/ml í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Greint var frá þessu hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Copaxone 40 mg/ml (Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).
- Ekki var greint frá drepri á stungustað.
- Húðroði og verkir í útlimum, ekki skráð fyrir Copaxone 20 mg/ml, komu fram hjá 2,1% sjúklinga sem fengu Copaxone 40 mg/ml (Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$).
- Lifrarskemmdir af völdum lyfja og eitrunarlifrabólga, komu hvor um sig fram hjá einum sjúklingi (0,1%) sem fékk Copaxone 40 mg/ml (Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmtnunar með Copaxone (allt að 300 mg af glatíramerasetati). Þessum tilvikum fylgdu engar aukaverkanir aðrar en þær sem nefndar eru í kafla 4.8.

Meðferð

Ef ofskömmtnun verður á að fylgjast með sjúklingum og hefja einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar, ónæmisörvandi lyf
ATC-flokkur: L03AX13.

Verkunarháttur

Ekki er að fullu ljóst með hvaða hætti glatíramerasetat verkar á MS-sjúklinga með versnandi form en talið er að það gerist með því að móta ónæmisferla. Rannsóknir á dýrum og MS-sjúklingum benda til þess að glatíramerasetat verki á náttúrulegar ónæmisfrumur, þ.m.t. einkyrninga, hyrnisfrumur og B-frumur, sem í staðinn móta aðlögunarvirgni B- og T-frumna og valda bólgueyðandi og reglubundinni seytingu frumuboðefna. Ekki er ljóst hvort verkunin leiðir af áhrifum frumnanna sem lýst er hér að framan, þar sem lífeðlismeinafræði MS-sjúkdómsins er ekki þekkt að fullu.

Verkun og öryggi

Versnandi-rénunarform af heila- og mænusiggi (RRMS)

Gögn sem sannreyna virkni Copaxone 40 mg/ml stungulyfs, gefið undir húð þrisvar sinnum í viku, til að draga úr bakslögum, fengust úr einni 12 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu.

Í lykilorannsókninni (pivotal clinical trial) einkenndist versnandi-rénunarform af heila- og mænusiggi af a.m.k. einu skráðu kasti á síðustu 12 mánuðum, a.m.k. tveimur skráðum köstum á síðustu 24 mánuðum eða einu skráðu kasti á síðustu 12 til 24 mánuðum ásamt a.m.k. einni skráðri T1-gadólínium meinsemd á segulómun sem gerð var á síðustu 12 mánuðum.

Aðalniðurstöður rannsóknarinnar voru heildarfjöldi staðfestra kasta. Aukaniðurstöður úr segulómun voru meðal annars uppsafnaður fjöldi nýrra/stækkandi T2 meinsemda og uppsafnaður fjöldi meinsemda sem hlaða upp á T1 myndum, bæði mælt á 6. og 12. mánuði.

Alls var 1.404 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annað hvort Copaxone 40 mg/ml (n=943) eða lyfleysu (n=461). Báðir meðferðarhóparnir voru sambærilegir með tilliti til lýðfræðilegra grunnilda, einkenna MS-sjúkdómsins og breytinga sem greindar eru með segulómun. Sjúklingar höfðu fengið að meðaltali 2,0 köst á síðustu 2 árum fyrir skimun.

Sjúklingar sem fengu meðferð með Copaxone 40 mg/ml þrisvar sinnum í viku sýndu mikilvæga og tölfraðilega marktæka lækkun á aðal- og aukaniðurstöðum samanborið við lyfleysu, sem er í samræmi við meðferðaráhrif Copaxone 20 mg/ml gefið daglega.

Eftirfarandi tafla sýnir gildi fyrir aðal- og aukaniðurstöðurnar samkvæmt meðferðaráætlun:

Mæling á niðurstöðum	Leiðrétt áætlað meðaltal		P-gildi
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Lyfleysa (N=461)	
Árleg tíðni kasta (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Beinn áhættumunur* (95% öryggisbil)	-0,174 [-0,2841 til -0,0639]		
Uppsafnaður fjöldi nýrra/stækkandi meinsemda á T2 á 6. og 12. mánuði	3,650	5,592	p<0,0001
Tíðnihlutfall** (95% öryggisbil)	0,653 [0,546 til 0,780]		
Uppsafnaður fjöldi meinsemda sem hlaða upp á T1 myndum á 6. og 12. mánuði	0,905	1,639	p<0,0001
Tíðnihlutfall** (95% öryggisbil)	0,552 [0,436 til 0,699]		

*Beinn áhættumunur er skilgreindur sem mismunurinn á milli leiðréttis meðaltals ARR fyrir GA 40 mg þrisvar í viku og leiðréttis meðaltals ARR fyrir lyfleysu.

** Tíðnihlutfallið er skilgreint sem hlutfallið á milli GA 40 mg þrisvar í viku og leiðréttrar meðaltíðni fyrir lyfleysu.

Beinn samanburður á verkun og öryggi Copaxone 20 mg/ml (gefið daglega) og 40 mg/ml (gefið þrisvar sinnum í viku) í sömu rannsókn hefur ekki verið gerður.

Copaxone 40 mg/ml: Hlutfall sjúklinga sem var með þriggja mánaða staðfesta framvindu fötlunar (CDP) var könnunarendapunktur í 12 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu (GALA). Þriggja mánaða CDP kom fram hjá 3% í lyfleysuhópnum og 3,5% í Copaxone-hópnum (líkindahlutfall, OR [95% öryggisbil]: 1,182 [0,661; 2,117] (p=0,5726)). Þegar opin framhaldsrannsókn þessarar rannsóknar (allt að 7 ár) var tekin með var tími fram að 6 mánaða CDP notaður sem könnunarendapunktur. Áhættuhlutfallið (HR) [95% öryggisbil] fyrir hópinn sem átti að meðhöndla, og sem ber saman Copaxone-hópinn sem byrjaði snemma og hópinn sem byrjaði seinna var 0,892 [0,688; 1,157] (p=0,3898).

Enn sem komið er er ekkert sem mælir með notkun Copaxone hjá sjúklingum með síversnunarform sjúkdómsins.

5.2 Lyfjahvörf

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum hafa ekki verið gerðar. Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum og takmarkaðar upplýsingar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að glatframerasetat frásogist hratt eftir gjöf undir húð og mikill hluti gefins skammts brotni hratt niður í smærri einingar strax í vefjum undir húðinni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar (non-clinical) upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun önnur en þau sem þegar koma fram í upplýsingum um lyfið í öðrum köflum samantektarinnar um lyfið (SmPC). Vegna þess að upplýsingar um lyfjahvörf hjá mönnum liggja ekki fyrir er ekki unnt að ákvarða mörk útsetningar milli manna og dýra.

Greint var frá útfellingu ónæmisflétta í gauklum í fáeinum rottum og öpum sem voru meðhöndlaðir að minnsta kosti í 6 mánuði. Í rannsókn á rottum sem stóð í 2 ár sáust engin merki um útfellingu ónæmisflétta í gauklum.

Skýrt var frá bráðaofnæmi eftir gjöf lyfsins hjá dýrum, sem höfðu verið gerð næm (naggrísir eða mýs). Gildi þessara niðurstaðna fyrir menn er ósannað.

Eiturverkanir á stungustað sáust oft eftir endurtekna lyfjagjöf hjá dýrum.

Hjá rottum kom fram lítilsháttar en tölfræðilega marktæk skerðing á þyngdaraukningu hjá afkvæmum mæðra sem fengu skammta á meðgöngu og út allt mylkingartímabilið, við skammta undir húð ≥ 6 mg/kg/sólarhring (2,83-faldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn, fullorðinn 60 kg einstakling, miðað við mg/m²) í samanburði við viðmiðunarhópinn. Engin önnur marktæk áhrif á vöxt og þroska afkvæma komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Copaxone má ekki blanda saman við önnur lyf því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Ef ekki er hægt að geyma áfylltu sprauturnar í kæli má geyma þær á milli 15°C og 25°C í eitt skipti í allt að einn mánuð.

Ef Copaxone í áfylltum sprautum hafa ekki verið notaðar eftir þennan tíma og sprauturnar eru enn í upprunalegum umbúðum verður að setja þær aftur í kæli (2°C til 8°C).

6.5 Gerð íláts og innihald

Copaxone 40 mg/ml stungulyf, lausn er í áfylltri sprautu sem samanstendur af 1 ml litlausum bol úr gleri af gerð I með áfastri nál, bláum stimpli úr pólýprópýleni (pólýstýren er valmöguleiki), gúmmítappa og nálarhlíf.

Hver áfyllt sprauta er sérpökkuð í PVC-þynnupakkningu.

Copaxone 40 mg/ml er fáanlegt í pakkningum með 3, 12 eða 36 áfylltum sprautum sem innihalda 1 ml af stungulyfi, lausn, eða í fjölpakkningu sem inniheldur 36 (3 pakkar með 12) áfylltar sprautur sem innihalda 1 ml af stungulyfi, lausn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Einungis ætlað til notkunar í eitt skipti. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/096/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. janúar 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. nóvember 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. apríl 2024.