

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Copaxone 20 mg/ml, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta (1 ml) af stungulyfi, lausn, inniheldur 20 mg af glatíramerasetati\*, sem jafngildir 18 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

Tær lausn án sjáanlegra agna.

Stungulyf, lausn er með pH gildið 5,5 – 7,0 og osmósuhéttu u.þ.b. 265 mOsmol/l

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Copaxone er ætlað til meðferðar á versnandi formum heila- og mænusiggs (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 20 mg af glatíramerasetati (ein áfyllt sprauta) gefið með inndælingu undir húð einu sinni á sólarhring.

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

Ákvörðun um langtíma meðferð 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.

Hins vegar benda sumar birtar upplýsingar til þess að öryggi hjá unglingum á aldrinum frá 12 til 18 ára sem fá Copaxone 20 mg daglega gefið undir húð, sé svipað og hjá fullorðnum. Ekki eru fyrirbyggjandi nægar upplýsingar um notkun Copaxone hjá börnum yngri en 12 ára, svo hægt sé að ráðleggja notkun þess. Því á ekki að nota Copaxone 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 verkana. 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 mót efni fundust í sermi sjúklinga meðan á daglegri langtímameðferð með Copaxone stóð. Hámarksgildi náðust 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 mót efni 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, fyrirbyggjandi 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.

Athuganir á fyrirbyggjandi klínískum rannsóknum og upplýsingum eftir markaðssetningu benda ekki til marktækra milliverkana á milli Copaxone og algengra meðferða hjá sjúklingum með MS, þ.m.t. samhliðanotkun barkstera, í allt að 28 daga.

*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

Í rannsóknum á dýrum hefur eiturverkun á æxlun ekki komið fram (sjá kafla 5.3). Fyrirbyggjandi upplýsingar frá konum á meðgöngu benda ekki til vanskapandi áhrifa eða eiturverkunar Copaxone á fóstur/nýbura. Sem stendur eru engar faraldsfræðilegar upplýsingar sem skipta máli fyrirbyggjandi. Í varúðarskygni er ráðlegt að forðast notkun Copaxone á meðgöngu nema að ávinningur móðurinnar vegi þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Eðlisefnafræðilegir eiginleikar og lítið frásog 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**

Í öllum klínískum rannsóknum 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 (70%) en eftir inndælingu á lyfleysu (37%). Algengustu viðbrögðin á stungustað sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu voru hörundsroði, verkur, þykkildi, kláði, bjúgur, bólga, ofnæmi, og í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá fiturýrnun og húðdrepni.

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 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 samanburðarránnóknir með lyfleysu, með samtals 512 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Copaxone 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 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 mænusigg (clinical definite multiple sclerosis (CDMS)) og höfðu fengið fyrsta vel skilgreinda klíniska tilfellið, þar af voru 243 sjúklingar meðhöndlaðir með Copaxone 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		Eitlastækkarnir*	Hvítfrumna-fjölgun, hvítfrumnafæð, miltisstækkun, blóðflagnafæð, afbrigðileg lögun eitilfrumna		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			
Innkirtlar			Skjaldkirtils-stækkun, ofstarfsemi skjaldkirtils		
Efnaskipti og næring		Lystarleysi, þyngdaraukning*	Áfengisóþol, þvagsýrugigt, blóðfituaukning,		

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)
			blóðnatríum-hækkun, lækkun á ferrítíngildum í sermi		
Geðræn vandamál	Kvíði*, þunglyndi	Taugaveiklun	Óeðlilegar draumfarir, ruglástand, sælutilfinning, ofskynjanir, óvild, oflæti, persónuleika-truflanir, sjálfsvígs-tílaunir		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Bragðtruflanir, ofstæling, mígreni, taltruflanir, yfirlið, skjálfti*	Heilkenni miðtaugar-þvingunar, breytingar á vitrænni getu, krampi, rittregða, lesblinda, truflanir á vöðvaspennu, hreyfingar-truflanir vöðvarekja-krampar, taugabólga, hömlun taugavöðvaböða, augntín, 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 vöfundarhús		Eyrnasjúkdómar			
Hjarta		Hjartsláttarónot*, hraður	Aukaslög, gúlshægsláttur,		

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)
		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	Eitrunar- lifrabólga, lifrarskemmdir	Lifrabílan <sup>#</sup>
Húð og undirhúð	Útbrot*	Flekkblæðingar, aukin svitamyndun, kláði, húðsjúkdómar*, ofsakláði	Ofnæmisjúgur (angioedema), snertiofnæmi, þrymlaroði, hnökrar í húð		
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir, bakverkir*	Hálsverkir	Liðbólgur, belgbólga, verkur í síðu, vöðvarýrnun, slitgigt		
Nýru og þvaggfæri		Bráð þvaglát, tíð þvaglát, þvagteppa	Blóð í þvagi, nýrnasteinar, þvaggfæra- sjúkdómar, óeðlilegt þvag		
Æxlunarfæri og brjóst			Blóðsókni til brjósta, ristuflanir, líffærasig í grindarholi, standpína, einkenni frá blöðruhálskirtli, óeðlilegt leghálsstrok, einkenni frá		

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)
			eistum, blæðingar frá leggöngum, einkenni frá sköpum kvenna		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, brjóstverkur*, viðbrögð á stungustað* <sup>§</sup> , verkur*	Kuldahrollur*, andlitsbjúgur*, vefjarýrnun á stungustað*, staðbundin viðbrögð*, búgur á útlimum, búgur, 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) hærri tíðni hjá hópnum sem meðhöndlaður var 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 lifrarigræðslu.

Í fjórðu rannsókninni, sem getið er hér fyrir framan, var opin meðferð í kjölfar samanburðartímabils með lyfleysu (sjá kafla 5.1). Engar breytingar komu í ljós á þekktri áhættu af Copaxone á eftirfylgnitímabili með opinni meðferð í allt að 5 ár.

Eftirfarandi upplýsingar um aukaverkanir var safnað saman hjá sjúklingum með MS sem fengu Copaxone í klínískum rannsóknum sem voru án samanburðar, og eftir markaðssetningu Copaxone: ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. mjög sjaldgæf tilvik bráðaofnæmis >1/10.000, < 1/1.000).

#### 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmunar 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 ofskömmun 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 ónæmistemprunar, önnur 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 aðlögunarvirkni 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)*

Alls hafa 269 sjúklingar verið meðhöndlaðir með Copaxone í þremur samanburðarrannsóknum. Sú fyrsta var tveggja ára rannsókn á 50 sjúklingum (Copaxone n=25, lyfleysa n=25) sem voru greindir samkvæmt viðeigandi stöðluðum þáttökuskilyrðum með versnandi-rénunarform af MS og sem höfðu fengið a.m.k. tvö köst af völdum truflana í taugakerfi (versnun) á síðastliðnum tveimur árum. Önnur rannsóknin með sömu þáttökuskilyrði náði til 251 sjúklings sem fékk meðferð í allt að 35 mánuði (Copaxone n=125, lyfleysa n=126). Þriðja rannsóknin var níu mánaða rannsókn á 239 sjúklingum (Copaxone n=119, lyfleysa n=120) með svipuð þáttökuskilyrði eins og í fyrstu og annarri rannsókninni en með viðbótarskilyrði um að sjúklingar þyrftu, í segulómun (MRI) við skimun, að hafa a.m.k. eina meinsemd sem hleður upp gadólíníum.

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúklingum sem fengu Copaxone sást marktæk fækkun á köstum samanborið við lyfleysu.

Í stærstu samanburðarrannsókninni lækkaði tíðni kasta um 32% úr 1,98 á lyfleysu í 1,34 á glatíramerasetati.

Upplýsingar eru til um allt að 12 ára notkun hjá 103 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Copaxone.

Einnig hefur verið sýnt fram á betri verkun Copaxone en lyfleysu á breytingar sem skipta máli fyrir versnandi-rénunarform MS-sjúkdóms, sem greindar eru með segulómun.

Copaxone 20 mg/ml: Í samanburðarrannsókninni 9001/9001E, þar sem 251 sjúklingur tók þátt, og eftirfylgni stóð í 35 mánuði (þ.m.t. blindaður framhaldsfasi 9001E á rannsókn 9001) var uppsafnað hlutfall sjúklinga sem var með þriggja mánaða staðfesta framvindu fötlunar 29,4% hjá lyfleysuhópnum og 23,2% hjá sjúklingum í meðferð með Copaxone (p=0,199).

Ekkert bendir til þess að meðferð með Copaxone hafi áhrif á lengd eða alvarleika kasta.

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

Eitt klínískt tilfelli sem bendir til MS

Ein samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 481 sjúklings (Copaxone n=243, lyfleysa n=238) var gerð hjá sjúklingum með vel skilgreind einkenni frá einum vel afmörkuðum stað í taugakerfinu og niðurstöður segulómunar (MRI) sem bentu sterklega til MS (a.m.k. tvær meinsemdir í heila, meira en 6 mm í þvermál á T<sub>2</sub> segulómun). Útiloka þurfti aðra sjúkdóma en MS sem gætu betur skýrt teikn og einkenni sjúklings. Í kjölfar tímabils með samanburði við lyfleysu var opin meðferð: Sjúklingar sem annaðhvort sýndu einkenni MS eða voru einkennalausir í þrjú ár, hvort sem var á undan, fengu virka lyfjameðferð á opnu tímabili í tvö ár til viðbótar, þar sem hámarksheildarmeðferðartími var ekki lengri en 5 ár. Af þeim 243 sjúklingum sem fengu Copaxone, samkvæmt slembivali í upphafi, héldu 198 áfram á opinni meðferð með Copaxone. Af þeim 238 sjúklingum sem fengu lyfleysu, samkvæmt slembivali í upphafi, skiptu 211 yfir á meðferð með Copaxone á opna tímabilinu.

Á allt að þriggja ára tímabili, þar sem gerður var samanburður við lyfleysu, seinkaði Copaxone framvindu frá fyrsta klíniska tilfelli yfir í klínískt skilgreint heila- og mænusigg (CDMS), samkvæmt Poser skilmerkjum, á tölfræðilega marktækan og klínískt merkjanlegan hátt, en það samsvarar 45% minnkun áhættu (áhættuhlutfall = 0,55; 95% öryggisbil (CI) [0,40; 0,77], p-gildi=0,0005). Hlutfall sjúklinga með sjúkdómsframvindu yfir í CDMS var 43% í lyfleysuhópnum og 25% í Copaxone hópnum.

Ennfremur var sýnt fram á yfirburði meðferðar með Copaxone umfram lyfleysu með tveimur annars stigs segulómunarendapunktum, þ.e. fjölda nýrra meinsemda samkvæmt T<sub>2</sub> segulómun og rúmmáli meinsemda samkvæmt T<sub>2</sub> segulómun.

Afturvirk greining var gerð á undirhópum sjúklinga, sem höfðu mismunandi grundvallar sérkenni í upphafi, til að skilgreina hópa sem væru í mikilli hættu á að fá annað kast. Hjá einstaklingum sem höfðu a.m.k. eina meinsemd sem hleður gadólíníum (Gd) skv. T<sub>1</sub> segulómun og 9 eða fleiri T<sub>2</sub> meinsemdir skv. T<sub>2</sub> segulómun, í upphafi, var framvinda yfir í CDMS greinileg hjá 50% þeirra sem fengu lyfleysu samanborið við 28% þeirra sem fengu Copaxone, á 2,4 árum. Fyrir einstaklinga með 9 eða fleiri meinsemdir skv. T<sub>2</sub> segulómun í upphafi var sjúkdómsframvinda yfir í CDMS greinileg hjá 45% þeirra sem fengu lyfleysu samanborið við 26% hjá þeim sem fengu Copaxone á 2,4 árum. Samt sem áður eru áhrif þess að meðhöndla snemma með Copaxone á langtímaframvindu sjúkdómsins ekki þekkt jafnvel í þessum áhættuhópum, vegna þess að rannsóknin var fyrst og fremst hönnuð til að meta tímalengd fram að öðru kasti. Í öllu falli á eingöngu að íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem skilgreindir eru í áhættuhópi.

Verkunin, sem kom fram á tímabilinu með samanburði með lyfleysu, hélst á langvarandi eftirfylgnitímabili í allt að 5 ár. Lengri tími leið frá fyrsta klíniska tilfelli sjúkdómsframvindu yfir í CDMS, þegar meðferð með Copaxone hafði hafist snemma samanborið við seinkaða meðferð, sem endurspeglar 41% áhættuminnkun þegar meðferð hefst snemma samanborið við seinkaða meðferð (áhættuhlutfall = 0,59; 95% öryggisbil CI [0,44; 0,80], p-gildi=0,0005). Hlutfall sjúklinga sem versnaði í hópnum sem hóf meðferð síðar var hærra (49,6%) samanborið við einstaklinga í hópnum sem hóf meðferð snemma (32,9%).

Í samræmi við þetta kom í ljós að með tímanum var árangur af snemmbærri meðferð meiri en við seinkaða meðferð varðandi fjölda meinsemda á ársgrundvelli, yfir allt rannsóknartímabilið, með tilliti til nýrra T1 meinsemda sem hlaða upp gadólíníum (Gd-enhancing) (fækkaði um 54%; p<0,0001), nýrra T2 meinsemda (fækkaði um 42%; p<0,0001) og nýrra T1-seguldaufra meinsemda (fækkaði um 52%; p<0,0001). Einnig sást fækkun, sem var snemmbærri meðferð í hag, á heildarfjölda T1 meinsemda sem hlaða upp gadólíníum (fækkaði um 46%; p=0,001), rúmmáli T1 meinsemda sem hlaða upp gadólíníum (munur að meðaltali 0,06 ml; p<0,001), sem og minnkun heildarfjölda nýrra T1-seguldaufra meinsemda (fækkaði um 46%; p<0,001), metið yfir allt rannsóknartímabilið.

Enginn umtalsverður munur kom í ljós á rúmmáli T1-seguldaufra meinsemda eða heilaryrnun á 5 ára tímabili, milli hópsins sem fékk meðferð snemma og þess sem fékk seinkaða meðferð. Hins vegar sýndi greining á niðurstöðum síðasta mats á heilaryrnun (leiðrétt fyrir útsetningu við meðferð) minnkun sem var snemmbærri meðferð með glatíramerasetati í hag (meðalmunur á hlutfallslegum breytingum í heila var 0,28%; p=0,0209).

## 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 glatíramerasetat 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 erfðafni, 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  $\geq 6$  mg/kg/sólarhring (2,83-faldur ráðlagður dagskammtur fyrir menn, fullorðinn 60 kg einstakling, miðað við  $\text{mg/m}^2$ ) 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 ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ).

Má ekki frjósa.

Ef ekki er hægt að geyma áfylltu sprauturnar í kæli má geyma þær á milli  $15^{\circ}\text{C}$  og  $25^{\circ}\text{C}$  í eitt skipti í allt að einn mánuð.

Ef Copaxone 20 mg/ml í áfylltum sprautum hafa ekki verið notaðar eftir þennan tíma og sprauturnar eru enn í upprunalegum umbúðum verður að setja þær aftur í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

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

Hver áfyllt sprauta er sérpökkuð í PVC-þynnupakkingu.

Copaxone er fáanlegt í pakkingum sem innihalda 7, 28 eða 30 áfylltar sprautur með 1 ml af stungulyfi lausn eða í fjölpakkingum sem innihalda 90 (3 pakkingar með 30 sprautum) áfylltar sprautur með 1 ml af stungulyfi, lausn.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir 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  
Pýskaland.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/04/002/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. febrúar 2022.