

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copaxone 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ferdigfylt sprøyte (1 ml) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg glatirameracetat*, tilsvarende 36 mg glatiramer.

* Glatirameracetat er acetatsaltet av syntetiske polypeptider, som inneholder fire naturlig forekommende aminosyrer: L-glutaminsyre, L-alanin, L-tyrosin og L-lysin, i molare fraksjonsområder på henholdsvis 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 og 0,300-0,374. Gjennomsnittlig molekylvekt av glatirameracetat er i området 5000 — 9000 dalton. Grunnet kompleksiteten i sammensetningen kan ingen bestemte polypeptider karakteriseres fullt ut, inkludert med tanke på aminosyresekvens, selv om den endelige glatirameracetatsammensetningen ikke er helt tilfeldig.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar oppløsning fri for synlige partikler.

Injeksjonsvæsken har en pH på 5,5-7,0 og en osmolaritet på omtrent 300 mosmol/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Copaxone er indisert for behandling av attackvise former for multipel sklerose (MS) (se pkt. 5.1. for viktig informasjon om populasjonen der effekten har blitt fastslått.)

Copaxone er ikke indisert ved primær eller sekundær progressiv sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Start av behandling med Copaxone skal kontrolleres av en nevrolog eller lege med erfaring i behandling av MS.

Dosering

Anbefalt dosering hos voksne er 40 mg glatirameracetat (en ferdigfylt sprøyte) gitt som subkutan injeksjon tre ganger i uken med minst 48 timers mellomrom.

Det er per i dag ikke dokumentert hvor lenge pasienten bør behandles.

Avgjørelse om langtidsbehandling bør tas etter individuell vurdering av behandlende lege.

Nedsatt nyrefunksjon: Det mangler klinisk dokumentasjon for bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre: Det mangler klinisk dokumentasjon på Copaxone brukt hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av glatirameracetat til barn og ungdom har ikke blitt fastsatt. Det finnes ikke nok informasjon om bruk av Copaxone 40 mg/ml tre ganger i uken til barn og ungdom under 18 år for å kunne anbefale slik bruk. Copaxone 40 mg/ml bør derfor ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Copaxone er til subkutan bruk.

Pasienter skal instrueres i selvinjeksjonsteknikk og skal kontrolleres av lege eller sykepleier ved den første selvinjisering og i 30 minutter etterpå.

Nytt injeksjonssted skal velges for hver injeksjon for å redusere sjansen for irritasjon og smerte på injeksjonsstedet. Områder for selvinjeksjon er mageregionen, armer, hofter og lår.

CSYNC-enheten er tilgjengelig dersom pasienten ønsker å utføre injeksjonen ved hjelp av et injeksjonshjelpemiddel. CSYNC-enheten er en autoinjektor beregnet til bruk med Copaxone ferdigfylte sprøyter og har ikke blitt testet med andre ferdigfylte sprøyter. CSYNC-enheten skal brukes i henhold til instruksjonen fra enhetens produsent.

4.3 Kontraindikasjoner

Copaxone er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor virkestoffet (glatirameracetat) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Copaxone skal kun gis subkutan. Copaxone skal ikke gis intravenøst eller intramuskulært.

Glatirameracetat kan forårsake post-injeksjonsreaksjoner så vel som anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.8):

Post-injeksjonsreaksjoner

Behandelnde lege skal forklare pasienten at følgende reaksjoner kan oppstå innen få minutter etter at en pasient har fått en injeksjon med Copaxone: vasodilatasjon (flushing), brystmerter, dyspné, palpitasjoner eller takykardi (se pkt. 4.8). De fleste av disse symptomene er kortvarige og opphører spontant uten følgetilstand. Dersom en alvorlig bivirkning oppstår, skal Copaxone-behandlingen umiddelbart avbrytes og behandelnde lege eller akuttmedisiner kontaktes. Symptomatisk behandling kan igangsettes på dennes initiativ.

Det er ingen holdepunkter for at særskilte pasientgrupper er spesielt utsatt for slike reaksjoner. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved administrering av Copaxone hos pasienter med kjente hjertelidelser. Disse pasientene skal kontrolleres regelmessig under behandlingen.

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå kort tid etter at glatirameracetat er gitt, til og med måneder og opptil år etter behandlingsstart (se pkt. 4.8). Det er rapportert tilfeller med dødelig utfall. Noen tegn og symptomer på anafylaktiske reaksjoner kan overlappe med post-injeksjonsreaksjoner.

Alle pasienter som mottar behandling med Copaxone og omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer som er spesifikke for anafylaktiske reaksjoner, og at de bør oppsøke øyeblikkelig medisinsk nødhjelp i tilfelle de opplever slike symptomer (se pkt. 4.8).

Hvis en anafylaktisk reaksjon oppstår, må behandling med Copaxone seponeres (se pkt. 4.3).

Reaktive antistoffer mot glatirameracetat ble funnet i pasientsera etter daglig langtidsbehandling med Copaxone. Maksimalnivå ble nådd etter en gjennomsnittlig behandlingstid på 3-4 måneder og avtok deretter og stabiliserte seg på et nivå litt høyere enn utgangsverdien.

Det er ingen holdepunkter for at disse antistoffene nøytraliserer eller påvirker den kliniske effekten av Copaxone.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal nyrefunksjonen kontrolleres ved behandling med Copaxone. Selv om det ikke finnes holdepunkter for glomerulær utfelling av immunkomplekser hos pasienter, kan ikke muligheten utelukkes.

Sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade har vært observert (inkludert hepatitt med gulsott, leversvikt og i isolerte tilfeller levertransplantasjon). Leverskade oppstod fra dager til år etter at behandlingen med Copaxone ble startet. De fleste tilfellene av alvorlig leverskade løste seg ved seponering av behandling. I noen tilfeller har disse reaksjonene oppstått sammen med overdrevet alkoholforbruk, eksisterende eller tidligere leverskade og bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler. Pasienter skal overvåkes regelmessig for tegn på leverskade, og instrueres om å oppsøke lege øyeblikkelig ved symptomer på leverskade. Ved klinisk signifikant leverskade, bør seponering av Copaxone vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon mellom Copaxone og andre legemidler er ikke formelt vurdert.

Observasjoner fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring tilsier ingen signifikante interaksjoner mellom Copaxone og andre behandlinger som ofte er brukt hos MS-pasienter, inkludert samtidig bruk av kortikosteroider i opptil 28 dager.

In vitro-studier tyder på at glatirameracetat er sterkt bundet til plasmaproteiner i blodet, men at det verken fortrenge eller fortrenge fenytoin eller karbamazepin. Siden Copaxone teoretisk sett kan påvirke distribusjonen av proteinbundne substanser, skal likevel samtidig bruk av slike preparater kontrolleres nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1 000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet.

Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Hvis nødvendig, kan bruk av Copaxone under graviditet vurderes.

Amming

De fysikalsk-kjemiske egenskapene og lav oral absorpsjon tyder på at eksponering hos nyfødte/spedbarn for glatirameracetat fra human morsmelk er ubetydelig. En retrospektiv ikke-intervensjonsstudie av 60 ammede spedbarn av mødre som fikk glatirameracetat sammenlignet med 60 ammede spedbarn av mødre som ikke fikk sykdomsmodifiserende behandling, samt begrensede data etter markedsføring fra mennesker, viste ingen negative effekter av glatirameracetat.

Copaxone kan brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier på om evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner påvirkes ved bruk av Copaxone.

4.8 Bivirkninger

Det meste av sikkerhetsdataene for Copaxone ble samlet for Copaxone 20 mg/ml administrert som en subkutan injeksjon én gang daglig. Dette punktet presenterer samlet sikkerhetsdata fra fire placebokontrollerte studier med Copaxone 20 mg/ml administrert én gang daglig og fra én placebokontrollert studie med Copaxone 40 mg/ml administrert tre ganger i uken.

En direkte sammenligning av sikkerheten mellom Copaxone 20 mg/ml (administrert daglig) og 40 mg/ml (administrert tre ganger i uken) i samme studie, har ikke blitt utført.

Copaxone 20 mg/ml (administrert én gang daglig)

I alle kliniske studier med Copaxone 20 mg/ml var reaksjoner på injeksjonsstedet de mest hyppige bivirkningene, og de ble rapportert av de fleste av pasientene som fikk Copaxone. I de kontrollerte studiene var antall pasienter som minst en gang rapporterte disse reaksjonene større etter behandling med Copaxone 20 mg/ml enn etter placebo (henholdsvis 70 % og 37 %). De vanligste lokale reaksjonene, som var hyppigere hos pasienter behandlet med Copaxone 20 mg/ml sammenlignet med placebo, var erytem, smerte, ødem, kløe, ødem, inflammasjon og hypersensitivitet.

Reaksjoner umiddelbart etter injeksjonen er beskrevet og omfatter ett eller flere av følgende symptomer: vasodilatasjon (flushing/rødme), brystmerter, dyspné, palpitasjoner eller takykardi (se pkt. 4.4). Disse reaksjonene kan oppstå innen få minutter etter injeksjon av Copaxone. Et eller flere av symptomene ble rapportert minst en gang av 31 % av pasientene som fikk Copaxone 20 mg/ml sammenlignet med 13 % i placebogruppen.

Bivirkninger identifisert fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er presentert i tabellen nedenfor. Data fra kliniske studier kommer fra fire pivotale dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske studier med totalt 512 pasienter behandlet med Copaxone 20 mg/ml og 509 pasienter behandlet med placebo i inntil 36 måneder. Tre studier med attackvis multipel sklerose (RRMS) inkluderte totalt 269 pasienter behandlet med Copaxone 20 mg/ml og 271 pasienter behandlet med placebo i inntil 35 måneder. Den fjerde studien var med pasienter som har gjennomgått en isolert nevrologisk hendelse og som ble vurdert å ha høy risiko for å utvikle klinisk manifest MS. I denne studien ble 243 pasienter behandlet med Copaxone 20 mg/ml og 238 pasienter med placebo i inntil 36 måneder.

Organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon, influensa	Bronkitt, gastroenteritt, Herpes simplex, mellomørebetennelse, rhinitt, tannabscess, vaginal soppinfeksjon*	Abscesser, cellulitter, furunkulose, herpes zoster, pyelonefritt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Benigne neoplasmer i huden, neoplasma	Hudkreft		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati*	Leukocytose, leukopeni, splenomegali, trombocytopeni, unormal lymfocyttmorfologi		
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergisk reaksjon	Anafylaktisk reaksjon		
Endokrine sykdommer			Struma, hypertyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi, vektøkning*	Alkoholintoleranse, gikt, hyperlipidemi, økning i blodnatrium, nedgang i serumferritin		
Psykiatriske lidelser	Angst*, depresjon	Nervøsitet	Unormale drømmer,		

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjenge- lige data)
			forvirringstilstand, eufori, hallusinasjoner, fiendtlighet, manisk reaksjon, personlighetsforandringer, suicidalforsøk		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Endret smakssans, hypertoni, migrene, taleproblemer, synkope, tremor*	Canalis carpi syndrom, kognitiv svekkelse, kramper, dysgrafi, dysleksi, dystoni, motorisk dysfunksjon, myoklonus, nevritt, nevromuskulær blokkering, nystagmus, paralyse, peroneuslammelse, stupor, synsfeltdefekt		
Øyesykdommer		Dobbeltsyn, øyelidelser*	Katarakt, lesjoner i kornea, tørrhet i øynene, blødninger i øye, ptosis, mydriasis, optisk atrofi		
Sykdommer i øre og labyrint		Ørelidelser			
Hjertesykdommer		Palpitasjoner*, takykardi*	Ekstrasystoler, sinusbradykardi, paroksysmal takykardi		
Karsykdommer	Vasodilatasjon*		Åreknuter		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné*	Hoste, sesongbetont rhinitt	Apné, neseblødning, hyperventilering, laryngospasme, lungelidelser, kvelningsfølelse		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Anorektiske tilstander, obstipasjon, karies, dyspepsi, dysfagi, fekal inkontinens, oppkast*	Kolitt, polypper i kolon, enterokolitt, raping, øsofagusulcer, periodontitt, rektal blødning, forstørrede spyttkjertler		
Sykdommer i lever og galleveier		Unormale leverfunksjonsprøver	Cholelithiasis, hepatomegali	Toksisk hepatitt, leverskade	Lever- svikt [#]
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	Ekkymose, hyperhidrose, pruritus, hudlidelser*, urtikaria	Angioødem, kontaktdermatitt, erythema nodosum, nodulære forandringer i huden		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, rygg smerter*	Nakkesmerter	Artritt, bursitt, smerter i flankene, muskelatrofi, osteoartritt		
Sykdommer i nyre og		Økt trang til å late	Hematuri, nefrolithiasis,		

Organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjenge- lige data)
Urinveier		vannet, hyppig vannlating, urinretensjon	lidelser i urinveiene, urinforandringer		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Brystspreng, erektil dysfunksjon, uterusprolaps, priapisme, lidelser i prostata, unormal celleprøve av cervix, lidelser i testiklene, vaginal blødning, vulvovaginale lidelser		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet, brystmerter*, Reaksjoner på injektionsstedet*§, smerter*	Frysninger*, ansiktsødem*, atrofi ved injeksjonsstedet*, lokale reaksjoner*, perifert ødem, ødem, feber	Cyste, "Hangover effekt", hypotermi, reaksjoner umiddelbart etter injeksjonen, inflammasjon, nekrose ved injeksjonsstedet, lidelser i slimhinnene		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Postvaksinasjonssyndrom		

* Mer enn 2 % (>2/100) høyere innsidens i Copaxone-behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Bivirkningene uten *-symbolet viser til en forskjell på 2 % eller mindre.

§ Betegnelsen "reaksjoner på administrasjonsstedet" (flere varianter) innbefatter alle bivirkningene ved injeksjonsstedet bortsett fra atrofi ved injeksjonsstedet og nekrose ved injeksjonsstedet, som er presentert hver for seg i tabellen.

* Inkluderer betegnelser som er relatert til lokalisert lipoatrofi ved injeksjonsstedet.[#] Få tilfeller ble rapportert med levertransplantasjon.

I den fjerde studien som nevnt ovenfor ble den placebokontrollerte fasen etterfulgt av en åpen behandlingsfase. Ingen endringer i den kjente risikoprofilen av Copaxone 20 mg/ml ble funnet i den åpne oppfølgingsperioden på opptil 5 år.

Copaxone 40 mg/ml (administrert tre ganger i uken)

Sikkerheten av Copaxone 40 mg/ml ble vurdert basert på en dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie hos RRMS-pasienter med totalt 943 pasienter behandlet med Copaxone 40 mg/ml tre ganger i uken, og 461 pasienter behandlet med placebo i 12 måneder.

Generelt sett var typen bivirkninger som ble sett hos pasienter behandlet med Copaxone 40 mg/ml administrert tre ganger i uken allerede kjent og merket for Copaxone 20 mg/ml administrert daglig. Bivirkninger ved injeksjonsstedet (ISR) og umiddelbare reaksjoner etter injeksjon (IPIR) ble spesielt rapportert ved en lavere frekvens for Copaxone 40 mg/ml administrert tre ganger i uken enn for Copaxone 20 mg/ml administrert daglig (henholdsvis 35,5 % kontra 70 % for ISR-er og 7,8 % kontra 31 % for IPIR-er).

Reaksjoner ved injeksjonsstedet ble rapportert av 36 % av pasientene som fikk Copaxone 40 mg/ml sammenlignet med 5 % som fikk placebo. Umiddelbare reaksjoner etter injeksjon ble rapportert av 8 % av pasientene som fikk Copaxone 40 mg/ml sammenlignet med 2 % som fikk placebo.

Noen få spesifikke bivirkninger er notert:

- Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå kort tid etter at glatirameracetat er gitt, til og med måneder og opptil år etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).
- Det ble ikke rapportert om nekrose ved injeksjonsstedet.
- Huderytem og smerter i ekstremiteter ikke merket for Copaxone 20 mg/ml, ble hver for seg rapportert av 2,1 % av pasientene som fikk Copaxone 40 mg/ml (vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$).
- Legemiddelindusert leverskade og toksisk hepatitt. Ble begge rapportert av én pasient (0,1 %) som fikk Copaxone 40 mg/ml (mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Noen få tilfeller av overdosering med Copaxone (opptil 300 mg glatirameracetat) er rapportert. Det var ingen andre bivirkninger assosiert med disse tilfellene enn de som er nevnt ovenfor (se pkt. 4.8).

Behandling

Ved overdosering skal pasienter overvåkes og egnet symptomatisk og understøttende behandling påbegynnes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre immunstimulanter.
ATC kode: L03A X13

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen bak den terapeutiske effekten av glatirameracetat på attackvise former for MS er ikke fullstendig kjent, men det antas at modulering av immunprosesser er involvert. Studier på dyr og MS-pasienter antyder at glatirameracetat virker på medfødte immunceller, inkludert monocytter, dendrittceller og B-celler, som igjen modulerer adaptive funksjoner i B- og T-celler og derved induserer antiinflammatorisk og regulatorisk cytokinsekresjon. Om den terapeutiske effekten er mediert av de cellulære effektene beskrevet ovenfor er ikke kjent, fordi patofysiologien til MS kun er delvis forstått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Attakkvis multippel sklerose (RRMS)

Dokumentasjon som støtter effektiviteten til Copaxone 40 mg/ml injeksjonsvæske administrert subkutan tre ganger i uken ved å redusere frekvensen av angrep, er hentet fra én 12-måneders placebokontrollert studie.

I den pivotale kliniske studien ble angrekvis multippel sklerose karakterisert ved enten minst ett dokumentert angrep i de siste 12 månedene eller minst to dokumenterte angrep i de siste

24 månedene, eller ett dokumentert angrep mellom de siste 12 og 24 månedene med minst én dokumentert T1-gadoliniumforsterkende lesjon på MR-avbildning utført de siste 12 månedene.

Den primære utfallsmålingen var det totale antallet bekreftede angrep. Sekundære MR-utfall omfattet det kumulative antallet nye/forstørrede T2-lesjoner og det kumulative antallet forsterkende lesjoner på T1-vektede bilder, begge deler målt ved 6. og 12. måned.

Totalt 1404 pasienter ble randomisert i et 2:1-forhold til å få enten Copaxone 40 mg/ml (n=943) eller placebo (n=461). Begge behandlingsgruppene var sammenlignbare med hensyn til baselinedemografi, MS-sykdoms karakteristikk og MR-parametre. Pasienter hadde gjennomsnittlig 2,0 angrep i de 2 årene før screening.

Sammenlignet med placebo hadde pasienter behandlet med Copaxone 40 mg/ml tre ganger i uken betydningsfulle og statistisk signifikante reduksjoner i primære og sekundære utfallsmålinger, noe som tilsvarer behandlingseffekten til Copaxone 20 mg/ml administrert daglig.

Den følgende tabellen presenterer verdiene for de primære og sekundære utfallsmålingene for populasjonen det er til hensikt å behandle:

Utfallsmåling	Justerte gjennomsnittsestimater		P-verdi
	Copaxone (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Annualisert angrepsrate (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Absolutt risikoforskjell* (95 % konfidensintervall)	-0,174 [-0,2841 til -0,0639]		
Kumulativt antall nye/forstørrede T2- lesjoner ved 6. og 12. måned	3,650	5,592	p<0,0001
Rateforhold ** (95 % konfidensintervall)	0,653 [0,546 til 0,780]		
Kumulativt antall forsterkede lesjoner på T1- vektede bilder ved 6. og 12. måned	0,905	1,639	p<0,0001
Rateforhold** (95 % konfidensintervall)	0,552 [0,436 til 0,699]		

*Absolutt risikoforskjell er definert som forskjellen mellom den justerte gjennomsnittlige ARR for GA 40 mg tre ganger i uken og justert gjennomsnittlig ARR for placebo.

** Rateforhold er definert som forholdet mellom justerte gjennomsnittsrater for GA 40 mg tre ganger i uken og placebo.

En direkte sammenligning av effekten og sikkerheten mellom Copaxone 20 mg/ml (administrert daglig) og 40 mg/ml (administrert tre ganger i uken) i den samme studien, har ikke blitt utført.

Copaxone 40 mg/ml: Andelen pasienter med bekreftet invaliditetsprogresjon (confirmed disability progression, CDP) etter 3 måneder var et eksplorativt endepunkt i en 12-måneders placebo-kontrollert studie (GALA). Henholdsvis 3 % og 3,5 % av placebo- og Copaxone-behandlede pasienter opplevde 3 måneders CDP (sannsynlighetsfordeling, OR [95 % KI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Inkludert den åpne forlengelsesstudien (opptil 7 år) var tiden til 6 måneders CDP et eksplorativt endepunkt. Risikofordelingen (HR) for *intent-to-treat*-kohorten, som sammenlignet gruppen som fikk tidlig oppstart med Copaxone med gruppen med som fikk forsinket oppstart, var 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

Det er per i dag ingen holdepunkter for effekt av Copaxone hos pasienter med primær eller sekundær progressiv sykdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos mennesker. *In vitro*-data og begrensede data fra friske frivillige forsøkspersoner tyder på at glatirameracetat absorberes raskt etter subkutan administrering og at en stor del av dosen hurtig degraderes til mindre fragmenter allerede i det subkutane vev.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet utover informasjonen allerede gitt i andre deler av denne preparatomtalen. På grunn av mangel på farmakokinetiske data hos mennesker, er doseringsforholdet mellom mennesker og dyr ikke etablert.

Utfelling av immunkomplekser i nyreglomeruli er rapportert hos et lite antall rotter og aper som fikk behandling med Copaxone i perioder på seks måneder eller mer. I en studie hos rotte i to år har man ikke kunnet se glomerulær utfelling av immunkomplekser.

Anafylaksi etter administrering hos sensibiliserte dyr er rapportert hos marsvin og mus. Betydningen av disse resultatene for mennesker er usikker.

Toksisitet på injeksjonsstedet ble ofte sett etter gjentatt dosering til dyr.

Hos rotter ble det observert en liten, men statistisk signifikant reduksjon i vektøkning hos avkom født av kull behandlet under graviditet og amming ved subkutane doser på ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 ganger maksimal anbefalt human daglig dose til en voksen på 60 kg, basert på mg/m²) sammenlignet med kontroll. Ingen andre signifikante effekter på vekst og atferdsmessig utvikling hos avkom ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Hvis det ikke er mulig å oppbevare de ferdigfylte sprøytene i kjøleskap, kan de oppbevares mellom 15 °C og 25 °C én gang i inntil 1 måned.

Hvis Copaxone ferdigfylte sprøyter ikke har blitt tatt i bruk i løpet av denne perioden på 1 måned, og fortsatt oppbevares i originalpakningen, må de legges tilbake i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

En ferdigfylt sprøyte som inneholder Copaxone 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning består av en 1 ml lang, fargeløs sylindrerformet sprøyte av type I glass med nål, et blått sprøytetempel av polypropylen (eventuelt polystyren) med gummipropp og en nålehet.

Hver ferdigfylte sprøyte er pakket separat i en PVC-blisterpakning.

Copaxone 40 mg/ml er tilgjengelig i pakninger som inneholder 3, 12 eller 36 ferdigfylte sprøyter med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning eller i en multipakning som inneholder 36 (3 kartonger, hver med 12) ferdigfylte sprøyter med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9600

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.01.2015
Dato for siste fornyelse: 04.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

09.01.2025