

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copemyl 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder 40 mg glatirameracetat*, tilsvarende 36 mg glatiramer base per ferdigfylt sprøyte.

* Glatirameracetat er acetatsaltet av syntetiske polypeptider som inneholder fire naturlig forekommende aminosyrer: L-glutaminsyre, L-alanin, L-tyrosin og L-lysin, i molare fraksjoner på henholdsvis 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 og 0,300-0,374. Den gjennomsnittlige molekylvekten av glatirameracetat er i området 5000-9000 dalton. Grunnet kompleksiteten i sammensetningen kan ikke noe spesifikt polypeptid 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

Klar, fargeløs til svakt gulbrun oppløsning fri for synlige partikler. Injeksjonsvæsken har en pH på 5,5-7,0 og en osmolaritet på ca. 300 mOsmol/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Glatirameracetat er indisert for behandling av attackvise former av multippel sklerose (MS) (se pkt. 5.1 for viktig informasjon om populasjonen der effekten har blitt fastslått). Glatirameracetat er ikke indisert ved primær eller sekundær progressiv MS.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oppstart av behandling med glatirameracetat skal skje under tilsyn av nevrolog eller lege med erfaring i behandling av MS.

Dosering

Anbefalt dose til voksne er 40 mg glatirameracetat (én ferdigfylt sprøyte) administrert som subkutan injeksjon tre ganger i uken med minst 48 timers mellomrom.

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Glatirameracetat er ikke undersøkt spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre

Glatirameracetat er ikke undersøkt spesielt hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av glatirameracetat hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ikke nok informasjon om bruken av glatirameracetat 40 mg/ml tre ganger i uken hos barn og unge under 18 år til å kunne gi noen anbefalinger om bruk. Glatirameracetat 40 mg/ml tre ganger i uken bør derfor ikke brukes til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Copemyl er til subkutan bruk.

Pasienter skal instrueres i injeksjonsteknikk og bør være under tilsyn av helsepersonell ved første selvinjeksjon og i 30 minutter etterpå.

Et nytt injeksjonssted skal velges hver dag, slik at sjansen for irritasjon og smerter på injeksjonsstedet reduseres. Områder for selvinjeksjon er mageregionen, armer, hofter og lår.

«My Ject» injeksjonshjelpemiddel er tilgjengelig dersom pasienten ønsker å utføre injeksjonen ved hjelp av et injeksjonshjelpemiddel. «My Ject» er en autoinjektor beregnet til bruk med Copemyl ferdigfylte sprøyter, og har ikke blitt testet med andre ferdigfylte sprøyter. «My Ject» skal brukes i henhold til instruksjonen fra enhetens produsent.

4.3 Kontraindikasjoner

Glatirameracetat er kontraindisert ved:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Glatirameracetat skal kun administreres subkutan. Glatirameracetat skal ikke administreres 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 en reaksjon assosiert med minst ett av følgende symptomer kan oppstå i løpet av minutter etter injeksjonen med glatirameracetat: vasodilatasjon (flushing), brystsmerter, dyspné, palpasjoner eller takykardi (se pkt. 4.8). De fleste av disse symptomene er kortvarige og opphører spontant uten noen følgetilstand. Dersom en alvorlig bivirkning oppstår må pasienten umiddelbart avbryte behandlingen med glatirameracetat og kontakte behandelnde lege eller akuttmedisiner. Symptomatisk behandling kan igangsettes på legens initiativ.

Det er ingen holdepunkter for at særskilte pasientgrupper er spesielt utsatt for slike reaksjoner. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved administrering av glatirameracetat 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 utgang. Noen tegn og symptomer på anafylaktiske reaksjoner kan overlappe med post-injeksjonsreaksjoner.

Alle pasienter som mottar behandling med Copemyl 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 Copemyl seponeres (se pkt. 4.3).

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

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

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 igangsetting av behandling med glatirameracetat. De fleste tilfellene av alvorlig leverskade løste seg ved seponering av behandling. I noen tilfeller har disse reaksjonene oppstått sammen med overdrevent 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 skal seponering av glatirameracetat vurderes.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon mellom glatirameracetat og andre legemidler er ikke formelt vurdert.

Det er ingen data på interaksjon med interferon beta.

En økt forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet er sett hos pasienter som samtidig får administrert glatirameracetat og kortikosteroider.

In vitro-studier tyder på at glatirameracetat i blodet er sterkt bundet til plasmaproteiner, men at det verken fortrenses av eller fortrenger fenytoin eller karbamazepin. Siden glatirameracetat teoretisk kan påvirke distribusjonen av proteinbundne substanser skal samtidig bruk av slike preparater likevel overvåkes 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 reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3).

Hvis nødvendig, kan bruk av Copemyl 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.

Copemyl 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.

4.8 Bivirkninger

De fleste sikkerhetsdata angående glatirameracetat ble samlet for glatirameracetat 20 mg/ml administrert som en subkutan injeksjon én gang daglig. Dette avsnittet presenterer samlede sikkerhetsdata fra fire placebokontrollerte studier med glatirameracetat 20 mg/ml administrert én gang daglig, og fra en placebokontrollert studie med glatirameracetat 40 mg/ml administrert tre ganger i uken.

En direkte sammenligning av sikkerheten ved glatirameracetat 20 mg/ml (administrert daglig) og 40 mg/ml (administrert tre ganger i uken) i samme studie er ikke utført.

Glatirameracetat 20 mg/ml (administrert én gang daglig)

I alle kliniske studier med glatirameracetat 20 mg/ml var reaksjoner på injeksjonsstedet de mest hyppige bivirkningene, og de ble rapportert av de fleste av pasientene som fikk glatirameracetat. I kontrollerte studier var antall pasienter som rapporterte disse reaksjonene minst én gang, større etter behandling med glatirameracetat (70 %) enn med placebo (37 %). De vanligst rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring var erytem, smerter, hardhet, pruritus, ødem, inflammasjon, hypersensitivitet og sjeldne tilfeller av lipoatrofi og hudnekrose.

Reaksjoner assosiert med minst ett eller flere av følgende symptomer kan forekomme umiddelbart etter injeksjon: vasodilatasjon (flushing/rødme), brystsmerter, dyspné, palpitasjoner eller takykardi (se pkt. 4.4). Disse reaksjonene kan oppstå i løpet av få minutter etter injeksjonen med glatirameracetat. Ett eller flere av symptomene ble rapportert minst én gang av 31 % av pasientene som fikk glatirameracetat 20 mg/ml sammenlignet med 13 % av pasientene som fikk placebo.

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

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon, influensa	Bronkitt, gastroenteritt, herpes simplex, mellomørebetennelse, rhinitt, tannabscess, vaginal candidiasis*	Abscesser, cellulitter, furunkulose, herpes zoster, pyelonefritt		

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
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		Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon		
Endokrine sykdommer			Struma, hypertyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi, vektøkning*	Alkoholintoleranse, urinsyregikt, hyperlipidemi, økning i blodnatrium, nedgang i serumferritin		
Psykiatriske lidelser	Angst*, depresjon	Nervøsitet	Unormale drømmer, forvirringstilstand, eufori, hallusinasjoner, fiendtlighet, manisk reaksjon, personlighetsforstyrrelser, suicidalforsøk		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Dysguesi, hypertoni, migrene, taleforstyrrelser, synkope, tremor*	Karpaltunnelsyndrom, kognitiv lidelse, 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 øyet, ptosis, mydriasis, optisk		

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
			atrofi		
Sykdommer i øre og labyrint		Ørelidelser			
Hjertesykdommer		Palpitasjoner*, takykardi*	Ekstrasystoler, sinusbradykardi, paroksysmal takykardi		
Karsykdommer	Vasodilatasjon*		Åreknuter		
Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og mediastinum	Dyspné*	Hoste, sesongbetont rhinitt	Apné, neseblødning, hyperventilering, laryngospasme, lungelidelser, kvelningsfornemmels e		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Anorektiske lidelser, obstipasjon, karies, dyspepsi, dysfagi, fekal inkontinens, oppkast*	Kolitt, polypper i kolon, enterokolitt, raping, øsofagussår, periodontitt, rektal blødning, forstørrede spyttkjertler		
Sykdommer i lever og galleveier		Unormale leverfunksjonsprøver	kolelitiasis, hepatomegali	Toksisk hepatitt, leverskade	Leversvikt [#]
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	Ekkymose, hyperhidrose, pruritus, hudlidelser*, urtikaria	Angiødem, kontakteksem, erythema nodosum, nodulære forandringer i huden		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, rygg smerter*	Nakkesmerter	Artritt, bursitt, smerter i sidene, muskelatrofi, osteoartritt		
Sykdommer i nyre og urinveier		Imperiøs vannlatingstrang, hyppig vannlating, urinretensjon	Hematuri, nefrolitiasis, 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		

Organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Asteni, brystsmarter*, reaksjoner på injeksjonsstedet *§, smerter*	Frysninger*, ansiktsødem*, atrofi ved injeksjonssted*, lokale reaksjoner*, perifert ødem, ødem, feber	Cyste, «hangover-effekt», hypotermi, reaksjoner umiddelbart etter injeksjonen, inflammasjon, nekrose ved injeksjonssted, lidelser i slimhinnene		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Postvaksinasjonssyndrom		

* Mer enn 2 % (> 2/100) høyere forekomst i behandlingsgruppen med glatirameracetat sammenlignet med placebogruppen. Bivirkningene uten*-symbolet viser til en forskjell på 2 % eller mindre.

§ Betegnelsen "Reaksjoner på administrasjonsstedet" (flere varianter) omfatter 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 er nevnt ovenfor ble den placebokontrollerte fasen etterfulgt av en åpen behandlingsfase. Ingen endringer i den kjente risikoprofilen for glatirameracetat 20 mg/ml ble funnet i den åpne forlengelsesstudien på opptil 5 år.

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

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

Generelt sett var typen bivirkninger som ble observert hos pasienter behandlet med glatirameracetat 40 mg/ml administrert tre ganger i uken de som allerede var kjent og vurdert for glatirameracetat 20 mg/ml administrert daglig. Spesielt ble reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR) og reaksjoner umiddelbart etter injeksjon (IPIR) rapportert med en lavere frekvens for glatirameracetat 40 mg/ml administrert tre ganger i uken enn for glatirameracetat 20 mg/ml administrert daglig (henholdsvis 35,5 % vs. 70 % for ISR og 7,8 % vs. 31 % for IPIR).

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert av 36 % av pasientene som fikk glatirameracetat 40 mg/ml sammenlignet med 5 % som fikk placebo. Reaksjoner umiddelbart etter injeksjon ble rapportert av 8 % av pasientene som fikk glatirameracetat 40 mg/ml sammenlignet med 2 % som fikk placebo.

Noen få særlige bivirkninger:

- Anafylaktiske reaksjoner kan oppstå kort tid etter at glatirameracetat er gitt, men også måneder og opptil år etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).
- Det ble ikke rapportert om nekrose på injeksjonsstedet.
- Huderytem og smerter i ekstremitetene ble ikke observert for glatirameracetat 20 mg/ml, men ble rapportert av 2,1 % av pasientene som fikk glatirameracetat 40 mg/ml (vanlig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$).
- Legemiddelindusert leverskade og toksisk hepatitt ble rapportert av én pasient (0,1 %) som fikk glatirameracetat 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 glatirameracetat (opptil 300 mg glatirameracetat) er rapportert. Det var ingen andre bivirkninger knyttet til disse tilfellene enn de som er nevnt i pkt. 4.8.

Behandling

Ved overdosering skal pasienten overvåkes og egnet symptomatisk behandling og støtteterapi påbegynnes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03A X13

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for den terapeutiske effekten av glatirameracetat på attackvise former for MS er ikke fullstendig kjent, men det antas at modulering av immunprosesser er involvert. Studier hos dyr og MS-pasienter antyder at glatirameracetat virker på medfødte immunceller, inkludert monocytter, dendrittceller og B-celler, som i sin tur 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 MS (RRMS)

Dokumentasjon som støtter effekten av glatirameracetat 40 mg/ml injeksjon, administrert subkutan tre ganger i uken for å redusere hyppigheten av angrep, kommer fra en 12-måneders placebokontrollert studie.

I den pivotale kliniske studien ble RRMS karakterisert ved enten minst ett dokumentert angrep de siste 12 månedene, eller minst to dokumenterte angrep de siste 24 månedene, eller ett dokumentert angrep i perioden mellom de siste 12 og 24 månedene med minst én dokumentert T1-gadoliniumforsterkende lesjon vist på MR-bilde tatt i løpet av de siste 12 månedene.

Det primære effektmålet var totalt antall bekreftede angrep. Sekundære effektmål sett på MR-bilder inkluderte det kumulative antallet nye/forstørrende T2-lesjoner og det kumulative antall forsterkende lesjoner på T1-vektede bilder, begge målt i månedene 6 og 12.

Totalt 1404 pasienter ble randomisert i et 2:1-forhold for å motta enten glatirameracetat 40 mg/ml

(n = 943) eller placebo (n = 461). Begge behandlingsgruppene var sammenlignbare med hensyn til demografi ved baseline, MS-sykdomskarakteristikk og MR-parametere. Pasientene hadde en median på 2,0 attakker i de to årene før screening.

Sammenlignet med placebo hadde pasienter behandlet med glatirameracetat 40 mg/ml tre ganger i uken betydelige og statistisk signifikante reduksjoner i de primære og sekundære effektmålene som er i samsvar med behandlingseffekten av glatirameracetat 20 mg/ml administrert daglig.

Tabellen nedenfor viser verdiene for de primære og sekundære effektmålene for populasjonen det er til hensikt å behandle (intent-to-treat-populasjonen):

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

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

** Rate ratio er definert som forholdet mellom justerte gjennomsnittsestimater for GA 40 mg tre ganger i uken og placebo.

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

Glatirameracetat 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 glatirameracetatbehandlede 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) [95% KI] for *intent-to-treat*-kohorten, som sammenlignet gruppen som fikk tidlig oppstart med glatiramer med gruppen som fikk forsinket oppstart var 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

Det er ikke dokumentert at glatirameracetatbehandling har en effekt på utvikling av funksjonshemming eller varighet av tilbakefall i denne 12 måneders studien.

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

Copemyl er et hybridlegemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til MRI-produktindeks: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter. *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 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale, reproduksjonstoksisitet ut over informasjonen i andre deler av denne preparatomtalen. På grunn av mangel på farmakokinetiske data hos mennesker er doseringsforholdet mellom dyr og mennesker ikke etablert.

Utfelling av immunkomplekser i nyreglomeruli er rapportert hos et lite antall rotter og aper som fikk behandling i minst 6 måneder. I en 2-åring studie hos rotter ble det ikke sett indikasjoner på glomerulær utfelling av immunkomplekser.

Anafylaksi etter administrering hos sensibiliserte dyr (marsvin eller mus) er rapportert. Betydningen av disse dataene for mennesker er ikke kjent.

Toksisitet på injeksjonsstedet var et vanlig funn etter gjentatt dosering til dyr.

Hos rotter ble det observert en liten, men statistisk signifikant reduksjon i vektøkning hos avkom født av mor som ble behandlet under drektighet og laktasjon 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 Hjelpesoffer

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

Oppbevares i originalpakningen 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 de ferdigfylte sprøytene med glatirameracetat ikke har blitt tatt i bruk i løpet av denne perioden på 1 måned, og fortsatt oppbevares i originalpakningen, skal de legges tilbake i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt engangssprøyte av glass med integrert kanyle. En gummipropp (bromobutyl, type 1) er satt inn i sylindere for lukking og fungerer som stempel under injeksjonen. En sprøytestang er skrudd fast i gummiproppen. Kanylen er dekket av en nålehet.

Volum av oppløsning i sprøyten er 1,0 ml.

3 ferdigfylte sprøyter

12 ferdigfylte sprøyter

36 (3x12) ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11184

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.10.2017

Dato for siste fornyelse: 03.10.2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.01.2025