

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glatimyl 20 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 1 ml injektionestettä, jossa 20 mg glatirameeriasetaattia*, vastaten 18 mg glatirameeriemästä.

* Glatirameeriasetaatti on synteettisten polypeptidien asetaattisuola, joka sisältää neljää luonnossa esiintyvää aminohappoa, eli L-glutamiinihappoa (mooliosuus: 0,129–0,153), L-alaniinia (mooliosuus 0,392–0,462), L-tyrosiinia (mooliosuus: 0,086–0,100) ja L-lysiiniä (mooliosuus: 0,300–0,374). Glatirameeriasetaatin keskimääräinen molekyylipaino vaihtelee 5000–9000 daltonin välillä. Monimutkaisen rakenteensa takia glatirameeriasetaatin koostumusta, mukaan lukien polypeptidien täydellistä aminohapposekvenssiä, ei voida täysin määrittää, vaikka lopullinen glatirameeriasetaatin koostumus ei ole täysin satunnainen.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas väritön tai hieman kellertävä/ruskea liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

Injektionesteen pH on 5,5–7,0 ja osmolariteetti on noin 265 mOsmol/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glatirameeriasetaatti on tarkoitettu multippelliskleroosin (MS) relapsoivien muotojen hoitoon (ks. kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

Glatirameeriasetaattia ei ole tarkoitettu primäärisesti tai sekundäärisesti etenevän MS-taudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Glatirameeriasetaattihoito on aloitettava neurologin tai MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelu annos aikuisille on 20 mg glatirameeriasetaattia (yksi esitäytetty ruisku), annettuna ihonalaisena injektiona kerran päivässä.

Tällä hetkellä ei tiedetä kuinka pitkään potilasta tulisi hoitaa.

Hoitavan lääkärin on tehtävä päätös pitkäaikaisesta hoidosta yksilökohtaisesti.

Pediatriset potilaat

Glatirameeriasetaatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Rajallisten julkaistujen tietojen perusteella turvallisuusprofiili 20 mg glatirameeriasetaattia joka päivä ihon alle saavilla 12–18-vuotiailla nuorilla olisi kuitenkin vastaavanlainen kuin aikuisilla. Glatirameeriasetaatin käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla riittävästi tietoa ja tämän vuoksi ei voida tehdä suosituksia käytöstä. Glatirameeriasetaattia ei pidä käyttää tälle potilasryhmälle.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Glatirameeriasetaattia ei ole erikseen tutkittu iäkkäillä potilailla.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glatirameeriasetaattia ei ole erikseen tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Glatirameeriasetaatti annetaan ihon alle.

Potilaille pitää opastaa pistostekniikka ja potilaan on oltava terveydenhuoltohenkilön valvonnassa ensimmäisen pistoksen ajan ja vielä 30 minuuttia sen jälkeen.

Pistospaikkaa on vaihdettava päivittäin, sillä se vähentää ärsytyksen tai kivun mahdollista esiintymistä injektiokohdassa. Pistospaikkoja ovat vatsa, käsivarret, pakaroiden yläosat ja reidet.

Jos potilas haluaa, hän voi käyttää pistämiseen My-Ject-autoinjektoria. Kyseinen autoinjektorin on hyväksytty käytettäväksi vain Glatimyl-lääkkeen kanssa, eikä sen toimivuutta ole testattu minkään muun valmisteen kanssa. My-Ject-autoinjektoria on käytettävä sen valmistajan laatimien käyttöohjeiden mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Glatirameeriasetaatti on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (glatirameeriasetaatille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glatirameeriasetaatti annetaan ainoastaan ihon alle. Glatirameeriasetaattia ei saa antaa suonensisäisesti tai lihakseen.

Hoitavan lääkärin pitää selvittää potilaalle, että muutamia minutteja glatirameeriasetaatti-injektion jälkeen saattaa ilmaantua reaktio, johon liittyy ainakin jokin seuraavista oireista: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, hengenahdistus, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.8). Pääosa näistä reaktioista on lyhytkestoisia ja ne menevät spontaanisti ohi ilman mitään jälkiseurauksia. Jos havaitaan vakava haittavaikutus, potilaan on lopetettava glatirameeriasetaattihoito välittömästi ja otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai päivystyspoliklinikalle. Oireenmukainen hoito voidaan aloittaa lääkärin harkinnan mukaan.

Ei ole näyttöä siitä, että joillakin tietyillä potilasryhmillä olisi erityinen riski näihin reaktioihin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa glatirameeriasetaattia potilaille, joilla on aiemmin ollut häiriöitä sydämen toiminnassa. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Kouristuksia ja/tai anafylaktoidisia tai allergisia reaktioita on raportoitu harvoin.

Vakavia yliherkkyysreaktioita (esim. bronkospasmeja, anafylaksiaa tai nokkosihottumaa) voi esiintyä harvoin. Jos reaktiot ovat vaikeita, on aloitettava asiaankuuluva hoito, ja glatirameeriasetaatin käyttö on lopetettava.

Glatirameeriasetaatti-reaktiivisia vasta-aineita on havaittu potilaiden seerumista glatirameeriasetaatin päivittäisen pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Maksimipitoisuudet saavutettiin keskimäärin 3–4 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen, jonka jälkeen pitoisuudet laskivat ja stabiloituivat tasoon, joka on hieman lähtötasoa korkeampi.

Ei ole näyttöä siitä, että nämä glatirameeriasetaatti-reaktiiviset vasta-aineet olisivat neutraloivia tai että niiden muodostuminen todennäköisesti vaikuttaisi glatirameeriasetaatin kliiniseen tehoon.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on glatirameeriasetaattihoidon aikana tarkkailtava munuaisten toimintaa. Vaikka ei ole näyttöä immunokompleksien kertymisestä glomeruluksiin potilailla, tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia glatirameeriasetaatin ja muiden lääkkeiden välillä ei ole muodollisesti arvioitu.

Havainnot meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus eivät viittaa minkäänlaisiin merkittäviin yhteisvaikutuksiin glatirameeriasetaatin ja muiden, yleisesti MS-taudissa käytettävien hoitomuotojen välillä, mukaan lukien kortikosteroidien samanaikainen käyttö korkeintaan 28 vuorokauden ajan.

In vitro tutkimukset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti sitoutuu vahvasti veressä plasman proteiineihin, mutta fenytoiini tai karbamatsepiini eivät syrjäytä sitä, eikä se itse syrjäytä fenytoiinia tai karbamatsepiinia. Kuitenkin, koska glatirameeriasetaatilla on teoreettisesti mahdollisuus vaikuttaa proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden jakautumiseen, näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on valvottava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskaana olevista naisista saatavilla olevat tiedot eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan vaikutukseen tai sikiöön/vastasyntyneeseen lapseen kohdistuvaan toksisuuteen. Toistaiseksi ei ole olemassa asianmukaista epidemiologista dataa. Varotoimena suositellaan, ettei glatirameeriasetaattia käytettäisi raskauden aikana, ellei äidin lääkkeestä saatavissa olevan hyödyn katsota ylittävän sikiöön kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glatirameeriasetaatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Kun rottaemoille annettiin glatirameeriasetaattia tiineyden ja imetysjakson ajan, ei lievää painonnousun hidastumista lukuun ottamatta havaittu muita jälkeläisiin kohdistuvia merkittäviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin/imeväisikäisiin kohdistuvia riskejä ei voida pois sulkea. Näin ollen on päätettävä, luovutaanko imetyksestä vai glatirameeriasetaattihoidosta. Päätöksenteossa on huomioitava imetyksen tuomat hyödyt vauvalle ja lääkehoidon hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa injektio kohdan reaktiot olivat yleisimpiä haittavaikutuksia ja suurin osa glatirameeriasetaattia saaneista potilaista raportoi niitä. Kontrolloiduissa tutkimuksissa näitä reaktioita ainakin kerran raportoineiden potilaiden määrä oli suurempi glatirameeriasetaatti-hoidon aikana (70 %) kuin lumehoidon aikana (37 %). Yleisimmoin raportoitu injektio kohdan reaktiot

kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen olivat eryteema, kipu, kyhmy, kutina, turvotus, tulehdus, yliherkkyys sekä harvoissa tapauksissa lipoatrofia ja ihonekroosi.

Välittömänä injektionjälkeisenä reaktiona kuvattiin reaktio, johon liittyy ainakin yksi seuraavista oireista: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, dyspnea, sydämentykytykset tai takykardia (ks. kohta 4.4). Tämä reaktio voi ilmetä muutamia minuutteja glatirameeriasetaatti-injektion jälkeen. Vähintään kerran ainakin yhden reaktion oireista raportoi 31 % potilaista, jotka saivat glatirameeriasetaattia ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin glatirameeriasetaatti- kuin lumeryhmässä, esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot on kerätty neljästä keskeisestä lume-kontrolloidusta, kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesta MS-taudista (RRMS) kuului 269 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti 35 kuukautta. Neljänteen tutkimukseen potilailla, joilla oli ollut ensimmäinen kliininen episodi ja joilla arvioitiin olevan suuri riski kliinisesti varman MS-taudin kehittymiseen, kuului 243 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia ja 238 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti 36 kuukautta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1,000, <1/100)
Infektiot	infektio, influensa	bronkiitti, gastroenteriitti, <i>herpes simplex</i> , välikorvatulehdus, nuha, hammasabsessi, emättimen hiivasienitulehdus*	märkäpaise, selluliitti, furunkkeli, <i>herpes zoster</i> , pyelonefriitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		ihon hyvänlaatuinen kasvain, kasvain	ihosyöpä
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi, leukopenia, splenomegalia, trombositopenia, lymfosyyttien epänormaali rakenne
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	
Umpieritys			struuma, hypertyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia, painonnousu*	alkoholi-intoleranssi, kihti, hyperlipidemia, hypernatremia, matala seerumin ferritiini
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus*, masennus	hermostuneisuus	epätavalliset unet, sekavuustila, euforinen mieliala, hallusinaatiot, vihamielisyys, mania, persoonallisuushäiriö, itsemurhayritys
Hermosto	päänsärky	makuaihimusten häiriöt, hypertonia, migreeni, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina*	rannekanavaoireyhtymä, kognitiiviset häiriöt, kouristukset, dysgrafia, dysleksia, dystonia, liikehäiriöt, myoklonus, neuriitti, hermo-

			lihasliitoksen salpaus, nystagmus, paralyysi, pohjehermon halvaus, tokkura, näkökenttäpuutos
Silmät		diplopia, silmään liittyvät ongelmat*	kaihi, sarveiskalvon vaurio, kuivat silmät, silmän verenvuoto, riippuluomi, mydriaasi, näköhermon surkastuma
Kuulo ja tasapainoelin		korvaan liittyvät ongelmat	
Sydän		palpitaatiot*, takykardia*	ekstrasystole, sinusbradykardia, kohtauksittainen takykardia
Verisuonisto	vasodilataatio*		suonikohjut
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	dyspnea*	yskä, kausiluonteinen nuha	apnea, nenäverenvuoto, hyperventilaatio, laryngospasmi, keuhkojen toimintahäiriöt, tukehtumisen tunne
Ruuansulatuselimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt, ummetus, hammaskaries, dyspepsia, nielemishäiriö, ulosteinkontinenssi, oksentelu*	koliitti, koolonpolyyppi, enterokoliitti, röyhtäily, ruokatorven haavauma, parodontiitti, peräsuolen verenvuoto, sylkirauhasen liikakasvu
Maksa ja sappi		poikkeamat maksan toimintakokeissa	sappikivitauti, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma*	mustelmat, liihakiloilu, kutina, ihovauriot*, nokkosihottuma	angioedeema, kosketusihottuma, erythema nodosum, ihon kyhmyt
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, selkäkipu*	niskakipu	niveltulehdus, bursiitti, kylkikipu, lihasatrofia, nivelrikko
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamispakko, tiheävirtsaisuus, virtsan retentio	hematuria, munuaiskivitauti, virtsateiden häiriöt, poikkeava virtsalöydös
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			keskenmeno
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus, erektiohäiriöt, lantiopohjan laskeuma, priapismi, eturauhasen häiriöt, poikkeava PAPA-löydös, kivesten häiriöt, emättimen verenvuoto, vulvovaginaaliset häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia, rintakipu*, injektiokohdan reaktiot*§, kipu*	vilunväristykset*, kasvojen turvotus*, injektiokohdan atrofia ♣, paikallinen reaktio* raajojen turvotus, turvotus, kuume	kysta, krapulaoireet, hypotermia, välitön injektionjälkeinen reaktio, tulehdus, injektiokohdan nekroosi, limakalvovaurio
Vammat ja myrkytykset			rokotuksen jälkeiset oireet

* Yli 2 % (>2/100) korkeampi esiintyvyys glatirameeriasetaatilla hoidetussa ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään. Haittavaikutukset, ilman *-merkkiä, kuvaavat alle tai tasan 2 %:n esiintyvyyttä.

§ Termi 'Injektiokohdan reaktiot' (erityyppiset) sisältää kaikki haittavaikutukset, jotka esiintyvät injektiokohdassa pois lukien injektiokohdan atrofian ja injektiokohdan nekroosin, jotka esitetään erikseen taulukossa.

♣ Sisältää termit, jotka liittyvät paikalliseen lipoatrofiaan injektiokohdissa.

Neljännessä edellä mainitussa tutkimuksessa lumelääkekontrolloitua vaihetta seurasi avoin jatkovaihe (ks. kohta 5.1). Glatirameeriasetaatin tunnetussa riskiprofilissa ei todettu muutoksia tutkimuksen enintään 5 vuotta kestävässä avoimessa seuranta vaiheessa.

Seuraavat haittavaikutustiedot kerättiin glatirameeriasetaattia saaneilta MS-potilailta kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen: yliherkkyysoireet (mukaan lukien harvinaiset anafylaksiatapaukset; >1/10000, <1/1000).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Glatirameeriasetaatin yliannostuksesta (jopa 300 mg glatirameeriasetaattia) on raportoitu muutamia tapauksia. Näihin tapauksiin ei liittynyt muita haittavaikutuksia kuin kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset.

Hoito

Yliannostustapauksissa potilasta pitää tarkkailla ja aloittaa asiaankuuluva oireenmukainen hoito ja tukihoido.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunostimulantit

ATC-koodi: LO3AX13

Vaikutusmekanismi

Glatirameeriasetaatin vaikutusmekanismia/vaikutusmekanismeja relapsoivissa MS-taudin muodoissa ei täysin tunneta. Sen kuitenkin ajatellaan vaikuttavan modifioimalla immuuniprosesseja. Eläintutkimusten sekä MS-potilailla tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti vaikuttaisi luontaisen immunitetin soluihin, mukaan lukien monosyytit, dendriittisolut ja B-solut, mikä puolestaan muokkaisi B- ja T-solujen toimintoja aikaansaaden anti-inflammatoristen ja säätelevien sytokiinien vapautumista. Ei kuitenkaan tiedetä, välittyvätkö lääkkeen terapeuttiset vaikutukset edellä kuvattujen soluvaikutusten kautta, sillä MS-taudin patofysiologia tunnetaan vain osittain.

Kliininen teho ja turvallisuus

RRMS:

Yhteensä 269 potilasta on hoidettu glatirameeriasetaatilla kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa. Ensimmäinen oli kaksivuotinen tutkimus, jossa oli 50 potilasta (glatirameeriasetaatti n=25, lumelääke n=25); joilla oli diagnosoitu aaltomainen MS-tauti silloisten soveltuvien kriteerien mukaan ja joilla oli vähintään kaksi neurologista pahenemisvaihetta edeltävän kahden vuoden aikana. Toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin samoja sisäänottokriteereitä, oli 251 potilasta, joita hoidettiin 35 kuukauden ajan (glatirameeriasetaatti n=125, lumelääke n=126). Kolmannessa, yhdeksän kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, oli 239 potilasta (glatirameeriasetaatti n=119, lumelääke n=120) ja sisäänottokriteerit olivat samankaltaiset kuin ensimmäisessä ja toisessa tutkimuksessa, ja lisäksi potilailla piti olla vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio MRI-kuvauksessa.

Kliinisissä tutkimuksissa MS-potilailla havaittiin merkittävä väheneminen relapsien määrässä glatirameeriasetaatilla hoidettujen ryhmässä verrattuna lumeryhmään.

Laajimmassa kontrolloidussa tutkimuksessa relapsien määrä väheni 32 % lumelääkkeellä saadusta arvosta 1,98 glatirameeriasetaatilla saatuun arvoon 1,34.

Tietoa altistuksesta on saatavilla 12 vuoden ajalta 103 potilaasta, joita hoidettiin glatirameeriasetaatilla.

Glatirameeriasetaatti on myös osoittanut suotuisia vaikutuksia lumelääkkeeseen verrattuna, aaltomaisen MS-taudin MRI-parametreilla arvioituna.

Glatirameeriasetaatilla ei kuitenkaan ole todettu suotuisia vaikutuksia häitta-asteen etenemiseen aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla.

Kontrolloituun tutkimukseen 9001/9001E osallistui 251 potilasta, joiden tilaa seurattiin enimmillään 35 kk:n ajan (mukaan lukien sokkoutettu 9001-tutkimuksen jatkovaihe 9001E). Kumulatiiviset osuudet potilaista, joilla todettiin toimintakykyä heikentävien oireiden etenemistä 3 kk:ssa, olivat 29,4 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä ja 23,2 % glatirameeriasetaattia saaneiden ryhmässä (p = 0,199).

Glatirameeriasetaattihoidolla ei ole osoitettu vaikutusta relapsien kestoon tai vaikeusasteeseen.

Tällä hetkellä ei ole näyttöä glatirameeriasetaatin käytöstä potilaille, joilla on primaaristi tai sekundaarisesti progressiivinen sairaus.

Yksittäinen kliininen tapahtuma, joka viittaa MS-tautiin:

Yhteen lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 481 potilasta (glatirameeriasetaatti n=243, lumelääke n=238), joilla oli selvästi määriteltävissä oleva, yksittäinen, yhdeltä keskushermostoalueelta ilmenevä ja MRI-kuvauksessa viitteitä MS-taudista (ainakin kaksi halkaisijaltaan yli 6 mm aivoleesiota T2-painotteisessa MRI:ssä). Kaikki muut sairaudet, jotka voisivat selittää paremmin potilaan oireita, tuli sulkea pois. Lumelääkekontrolloitua tutkimusvaihetta seurasi avoin hoitojakso. Potilaat, joilla ilmeni MS-tautiin viittaavia oireita tai jotka pysyivät oireettomina kolmen vuoden ajan (riippuen siitä kumpi tapahtuma ilmeni ensin), siirrettiin avoimeen hoitojaksoon vielä kahdeksi vuodeksi siten, että kokonaihoitajaksi tuli enimmillään viisi vuotta. Niistä 243 potilaasta, jotka

aluksi satunnaistettiin saamaan glatirameeriasetaattia, 198 jatkoi glatirameeriasetaattihoitoaan avoimen tutkimusjakson ajan. Niistä 238 potilaasta, jotka aluksi satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, 211 vaihtoi glatirameeriasetaattiin avoimen tutkimusjakson aikana.

Jopa kolme vuotta kestäneen lumekontrolloidun vaiheen aikana glatirameeriasetaatti viivytti taudin etenemistä ensimmäisestä kliinisestä tapahtumasta kliinisesti varmaan multippelliskleroosiin (CDMS) Poserin kriteerien mukaan tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi, vastaten riskin pienenemistä 45 %:lla (riskisuhde = 0,55; 95 % luottamusväli: 0,40-0,77, p-arvo=0,0005). CDMS kehittyi 43 %:lle lumeryhmän potilaista ja 25 %:lle glatirameeriasetaatti-ryhmän potilaista.

Glatirameeriasetaatti-hoidon myönteinen vaikutus verrattuna lumelääkkeeseen on osoitettu myös kahdessa tutkimuksen toissijaisessa MRI päätetapahtumassa, eli uusien T2-leesioiden lukumäärä ja T2-leesioiden tilavuus.

Post-hoc-alaryhmäanalyysejä tehtiin potilaista, joilla oli erilaisia lähtötilanteen perusominaisuuksia, jotta voitiin tunnistaa se potilasjoukko, jolla on suuri riski saada toinen kohtaus. Potilailla, joilla oli lähtötilanteen MRI:ssä vähintään yksi T1 gadoliniumilla tehostuva leesio ja yhdeksän tai useampia T2-leesioita, taudin muuttuminen CDMS:ksi oli ilmeistä 50 %:lla lumeryhmän potilaista ja 28 %:lla glatirameeriasetaatti-ryhmän potilaista 2,4 vuodessa. Potilailla, joilla oli yhdeksän tai useampia T2-leesioita lähtötilanteessa, taudin muuttuminen CDMS:ksi oli ilmeistä 45 %:lla lumeryhmän potilaista ja 26 %:lla glatirameeriasetaatti-ryhmän potilaista 2,4 vuodessa. Kuitenkaan aikaisen glatirameeriasetaattihoiton vaikutus taudin pitkäaikaiseen kehittymiseen ei ole tiedossa edes näissä korkean riskin alaryhmissä, sillä tutkimus oli pääasiassa suunniteltu arvioimaan toisen tapahtuman ajankohtaa. Joka tapauksessa hoitoa tulisi harkita vain suuren riskin potilaille.

Lumelääkekontrolloidun jakson aikana osoitettu teho säilyi pitkäaikaisen jatkoseurantavaiheen ajan jopa viisi vuotta. Aika ensimmäisestä kliinisestä tapahtumasta CDMS:ksi piteni aiemmin aloitetulla glatirameeriasetaattihoitolla verrattuna myöhemmin aloitettuun hoitoon siten, että riski aiemmin aloitetulla hoidolla väheni 41 % suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon (riskisuhde HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli: 0,44-0,80; p-arvo = 0,0005). Niiden potilaiden osuus, joiden sairaus eteni, oli suhteessa suurempi siinä potilasryhmässä, jonka glatirameeriasetaattihoito aloitettiin myöhemmin (49,6 %), kuin ryhmässä, joiden hoito aloitettiin aikaisemmassa vaiheessa (32,9 %).

Aiemmin aloitetun hoidon etu suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon oli johdonmukaisesti nähtävissä ajan suhteen koko tutkimusjakson ajan vuosittain ilmaantuvien leesioiden määrissä, uusien T1 gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrissä (väheni 54 % (p<0,0001); uusien T2 leesioiden määrissä (väheni 42 % (p<0,0001) ja uusien T1-hypointensiivisten leesioiden määrissä (väheni 52 % (p<0,0001). Aiemmin aloitetun hoidon eduksi suhteessa myöhemmin aloitettuun hoitoon havaittiin myös vähenemistä kaikkien uusien T1 gadoliniumilla tehostuvien leesioiden kokonaismäärissä (väheni 46 % p=0,001), T1gadoliniumilla tehostuvien leesioiden tilavuudessa (keskimääräinen ero oli -0,06 ml; p<0,001) ja uusien T1-hypointensiivisten leesioiden kokonaismäärässä (väheni 46 %; p<0,001), mitattuna koko tutkimuksen ajan.

Mitään huomattavaa eroa aiemmin glatirameeriasetaattihoitonsa aloittaneiden ja myöhemmin hoitonsa aloittaneiden potilasryhmien välillä ei havaittu T1-hypointensiivisten leesioiden tilavuuden eikä aivoatrofian suhteen viiden vuoden aikana. Aivoatrofian viimeisten havaittujen arvojen analyysi (tiedot korjattu lääkkeen käyttöajan suhteen) kuitenkin osoitti vähentymistä aiemmin glatirameeriasetaattihoitonsa aloittaneen ryhmän eduksi (keskimääräinen ero aivojen prosentuaalisessa tilavuuden muutoksessa oli 0,28 %; p = 0,0209).

Glatimyl on hybridi lääkevalmiste. Tarkemmat tiedot löytyvät MRI tuoteluettelosta: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla. *In vitro* tutkimuksien sekä terveillä vapaaehtoisilla suoritettujen tutkimuksien tulokset osoittavat, että annettaessa glatirameeriasetaattia

ihon alle se imeytyy helposti ja että suuri osa annoksesta hajoaa nopeasti pienemmiksi osiksi jo ihonalaiskudoksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä on kerrottu muissa valmisteyhteenvedon kohdissa. Johtuen farmakokineettisen tiedon puutteesta ihmisillä, altistuksen marginaalia ihmisten ja eläinten välillä ei voida määritellä.

Immunokompleksien kertymistä munuaisten glomeruluksiin raportoitiin pienellä määrällä rottia ja apinoita, joita oli hoidettu vähintään kuuden kuukauden ajan. Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa rotilla ei havaittu immunokompleksien kerääntymistä munuaisten glomeruluksiin.

Herkistetyillä eläimillä (marsu tai hiiri) on raportoitu anafylaksiaa. Näiden tulosten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Toksisuus pistoskohdassa oli yleinen löydös toistetussa annostelussa eläimillä.

Rotilla havaittiin jälkeläisten lievää, mutta tilastollisesti merkitsevää, painon nousun hidastumista verrattuna kontrolliryhmään sellaisissa tilanteissa, joissa emoille annettiin lääkettä ihon alle ≥ 6 mg/kg/vrk-annoksin koko tiineyden ja imetysjakson ajan (laskettuna mg/m^2 :n perusteella, tämä annos on 2,83 -kertainen suhteessa 60 kg painavalle ihmiselle suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen). Muita merkittäviä vaikutuksia jälkeläisten kasvuun tai käyttäytymisen kehitykseen ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.

Jos esitäytettyjä ruiskuja ei voida säilyttää jääkaapissa, ne voidaan säilyttää yhden kerran 15 °C–25 °C enintään yhden kuukauden ajan.

Jos kuukauden jakson jälkeen esitäytettyjä glatirameeriasetaattiruiskuja ei ole käytetty ja ne ovat edelleen alkuperäispakkauksessaan, täytyy ne siirtää takaisin jääkaappiin (2 °C–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus koostuu vain yhtä käyttökertaa varten tarkoitetusta lasisesta ruiskusylinteristä ja siihen kiinnitetystä neulasta. Kumitulppa (tyypin I bromobutyyli) on asetettu sylinteriin sulkijaksi ja toimii mäntänä injektiossa. Männän varsi on kiinni kumitulpassa. Neulan päällä on neulansuojus.

Ruiskussa olevan nesteen määrä on 1,0 ml.

7 esitäytettyä ruiskua

28 esitäytettyä ruiskua

30 esitäytettyä ruiskua

90 (3x30) esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2019