

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glatiramer acetate ratiopharm 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä (1 esitäytetty ruisku) sisältää 40 mg glatirameeriasetaattia*, mikä vastaa 36 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 määrittellä, vaikka lopullinen glatirameeriasetaatin koostumus ei olekaan täysin satunnainen.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas liuos.

Injektionesteen pH-arvo on 5,5 - 7,0 ja sen osmolaarisuus on noin 300 mOsmol/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Glatiramer acetate ratiopharmia ei ole tarkoitettu primaaristi tai sekundaarisesti etenevän MS-taudin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Glatiramer acetate ratiopharm-lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan ihonalaista annostelua varten. Sitä ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Glatiramer acetate ratiopharmhoito tulee aloittaa ja seuranta toteuttaa neurologin tai muun MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Annostus

Suositteltu annos aikuisille on 40 mg glatirameeriasetaattia (yksi esitäytetty ruisku) ihonalaisena injektiona kolmesti viikossa ja vähintään 48 tunnin välein.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka pitkään potilaan hoitoa on jatkettava.

Hoitavan lääkärin on tehtävä päätös pitkäaikaisesta hoidosta yksilöllisesti.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Glatirameeriasetaatin käyttöä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ei ole erikseen tutkittu (ks. kohta 4.4).

lääkkäät potilaat

Glatirameeriasetaattia ei ole erikseen tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Glatirameeriasetaatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Glatirameeriasetaatin käytön suositteluun alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole saatavilla riittävästi tietoa, joten glatirameeriasetaattia ei pidä käyttää tämän potilasryhmän hoidossa.

Antotapa

Glatiramer acetate ratiopharm on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Potilaille on opetettava oikeanlainen pistostekniikka. Heidän on oltava terveydenhoitohenkilön valvonnassa ensimmäisen, itse ottamansa pistoksen aikana ja vielä 30 minuutin ajan sen jälkeen.

Pistospaikkaa on vaihdettava jokaisella pistoskerralla, sillä se vähentää ärsytyksen tai kivun mahdollista esiintymistä injeksiokohdassa. Sovelaita pistospaikkoja ovat vatsa, olkavarret, pakaralihaksen uloin yläneljännes ja reidet.

Glatiramer acetate ratiopharm-ruiskut on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glatiramer acetate ratiopharm-valmiste on tarkoitettu ainoastaan ihonalaista annostelua varten. Sitä ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Hoitavan lääkärin pitää selvittää potilaalle, että muutamia minuutteja glatirameeriasetaattia sisältävän injektion jälkeen potilaalle 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 päättyvät spontaanisti ilman mitään jälkiseurauksia. Mikäli havaitaan vaikea haittavaikutus, potilaan on lopetettava glatirameeriasetaattihoitonsa välittömästi ja otettava yhteys hoitavaan lääkäriin tai päivystyspoliklinikalle. Oireenmukainen hoito voidaan aloittaa lääkärin harkinnan mukaan.

Näyttöä siitä, että joillakin tietyillä potilasryhmillä olisi erityinen riski näihin reaktioihin, ei ole. 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 urtikariaa) voi esiintyä harvoin. Jos reaktiot ovat vaikeita, on aloitettava asiaankuuluva hoito ja Glatiramer acetate ratiopharmin käyttö on lopetettava.

Glatirameeriasetaattireaktiivisia vasta-aineita on havaittu potilaiden seerumista pitkäaikaisen, päivittäin toteutetun glatirameeriasetaattihoidon jälkeen. Huippupitoisuudet saavutettiin keskimäärin 3 - 4 kuukauden hoidon kuluttua, ja sen jälkeen pitoisuudet laskivat ja stabiloituivat tasoon, joka on hieman lähtötasoa korkeampi.

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

Munuaisten toimintaa on tarkkailtava glatirameeriasetaattihoidon aikana munuaisten vajaatoimintapotilailla. Vaikka ei ole näyttöä immunokompleksien kerääntymisestä glomeruluksiin näillä potilailla, tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Glatirameeriasetaatin ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole virallisesti arvioitu.

Kliinisten tutkimusten yhteydessä tehdyt havainnot ja markkinoille tulon jälkeen kertynyt kokemus eivät viittaa merkittäviin yhteisvaikutuksiin muiden, yleisesti MS-taudin hoidossa käytettävien hoitomuotojen kanssa (mukaan lukien enintään 28 päivää kestävät kortisonikuurit).

In vitro-tutkimukset viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti sitoutuisi vahvasti plasman proteiineihin veressä, mutta fenytoiini tai karbamatsepiini eivät syrjäytä glatirameeriasetaattia, eikä glatirameeriasetaatti syrjäytä fenytoiinia tai karbamatsepiinia. Koska glatirameeriasetaatilla kuitenkin teoriassa voisi olla vaikutusta proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden jakautumiseen, tällaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä on valvottava huolellisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa 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 rottaemolle 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 glatirameeriasetaattilääkityksestä. 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

Suurin osa glatirameeriasetaattia koskevista turvallisuustiedoista kerättiin kerran päivässä ihonalaisina injektioina annetulla, 20 mg glatirameeriasetaattia millilitrassa sisältävällä valmisteella. Tässä kohdassa esitetään turvallisuustiedot neljästä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa

20 mg glatirameeriasetaattia/ml annettiin kerran päivässä, ja yhdestä lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa 40 mg glatirameeriasetaattia/ml annettiin kolmesti viikossa.

Tutkimusta, jossa 20 mg glatirameeriasetaattia/ml (annetaan kerran päivässä) ja 40 mg glatirameeriasetaattia/ml (annetaan kolmesti viikossa) sisältävien valmisteiden turvallisuutta olisi verrattu suoraan toisiinsa, ei ole suoritettu.

20 mg glatirameeriasetaattia/ml (annetaan kerran päivässä)

Kaikissa 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa injektio kohdan reaktioita havaittiin yleisesti, ja suurin osa glatirameeriasetaattia saaneista potilaista raportoi niitä. Kontrolloiduissa tutkimuksissa näitä reaktioita ainakin kerran raportoineiden potilaiden määrä oli suurempi 20 mg glatirameeriasetaattia/ml-hoidon aikana (70 %) kuin lumelääkehoidon aikana (37 %). Yleisimmin raportoituja näistä injektio kohdan reaktioista, joita raportoitiin enemmän 20 mg glatirameeriasetaattia/ml saaneiden ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, olivat eryteema, kipu, paukama, kutina, turvotus, tulehdus ja yliherkkyys.

Reaktiota, johon liittyy vähintään yksi seuraavista oireista, on kuvattu välittömänä injektio jälkeisenä reaktiona: vasodilataatio (punastumisreaktio), 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 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin 20 mg glatirameeriasetaattia/ml saaneiden ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot on kerätty neljästä keskeisestä lumelääkekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat 20 mg glatirameeriasetaattia/pv, ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesti etenevästä MS-taudista (RRMS) osallistui 269 potilasta, jotka saivat 20 mg glatirameeriasetaattia/pv, ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 35 kuukautta. Neljanteen tutkimukseen potilailla, joilla oli ollut ensimmäinen kliininen episodi ja joilla arvioitiin olevan suuri riski kliinisesti varman multippeliskleroosin (CDMS) kehittymiseen, osallistui 243 potilasta, jotka saivat 20 mg glatirameeriasetaattia/pv, ja 238 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 36 kuukautta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infektiot	infektio influenssa	bronkiitti gastroenteriitti <i>herpes simplex</i> välikorvatulehdus nuha hammasabsessi emättimen hiivasienitulehdus*	paise selluliitti furunkkeli <i>herpes zoster</i> pyelonefriitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		ihon hyvänlaatuisen neoplasma neoplasma	ihosyöpä

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi leukopenia splenomegalia trombosytopenia 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 persoonallisuuden häiriöt itsemurhayritys
Hermosto	päänsärky	makuhäiriö hypertonia migreeni puhehäiriöt pyörtyminen vapina*	rannekanava- oireyhtymä kognitiiviset häiriöt kouristukset dysgrafia dysleksia dystonia liikehäiriöt myoklonus neuriitti hermo-lihassalpaus nystagmus paralyysi pohjehermon halvaus tokkura näkökentän vajoitus
Silmät		diplopia silmän häiriöt*	kaihi sarveiskalvon vaurio kuivat silmät silmän verenvuoto riippuluomi mydriaasi näköhermon surkastuma
Kuulo ja tasapainoelin		korvan toimintahäiriöt	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sydän		palpitaatio* takykardia*	ekstrasystole sinusbradykardia paroksysmaalinen takykardia
Verisuonisto	vasodilataatio*		suonikohjut
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	dyspnea*	yskä kausiluonteinen nuha	apnea nenäverenvuoto hyperventilaatio laryngospasmi keuhkojen toimintahäiriöt tukehtumisen tunne
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt ummetus hammaskaries dyspepsia nielemishäiriö ulosteinkontinenssi oksentelu*	koliitti koolonpolyyppi enterokoliitti röyhtäily ruokatorven haavauma parodontiitti peräsuolen verenvuoto sylkirauhasen liikakasvu
Maksa ja sappi		muutokset maksan toimintakokeissa	kolelitiaasi hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma*	mustelmat liikahikoilu kutina ihovauriot* urtikaria	angioedeema kosketusihottuma <i>erythema nodosum</i> ihon kyhmyt
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu selkäkipu*	niskakipu	artriitti bursiitti kylkikipu lihasatrofia osteoartriitti
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 lantionpohjan laskeuma priapismi eturauhasen häiriöt poikkeava PAPA- löydös kivesten häiriöt emättimen verenvuoto vulvovaginaaliset häiriöt

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
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 injektion-jälkeinen reaktio tulehdus injektiokohdan nekroosi limakalvovaurio
Vammat ja myrkytykset			rokotusten jälkeisten oireiden kaltainen reaktio

* yli 2 % (> 2/100) korkeampi esiintyvyys glatirameeriasetaatilla hoidetussa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Haittavaikutukset, joiden yhteydessä ei ole * merkkiä, kuvaavat alle tai tasan 2 %:n esiintyvyyttä.

§ Termi 'injektiokohdan reaktiot' (erityyppiset) sisältää kaikki haittavaikutukset, jotka esiintyvät injektiokohdassa lukuun ottamatta injektiokohdan atrofia ja injektiokohdan nekroosi, jotka esitetään erikseen taulukossa.

Sisältää termit, jotka liittyvät paikalliseen lipoatrofiaan injektiokohdissa.

Neljännessä edellä mainitussa tutkimuksessa lumelääkekontrolloitua vaihetta seurasi avoin jatkovaihe. Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa ei todettu muutoksia 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävän valmisteen tunnetussa riskiprofilissa, kun lääkitystä annettiin yhteensä enintään viiden vuoden ajan.

Harvinaisissa (≥ 1/10 000, < 1/1 000) tapauksissa on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita glatirameeriasetaattia saaneilla MS-potilailla sekä kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa että markkinoille tulon jälkeen.

40 mg glatirameeriasetaattia/ml (annetaan kolmesti viikossa)

40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävän valmisteen turvallisuutta arvioitiin aaltomaisesti etenevää MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla kliinisessä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa 943 potilasta hoidettiin 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella kolmesti viikossa ja 461 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä yhteensä 12 kuukauden ajan.

Yleisesti ottaen 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta kolme kertaa viikossa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samoja kuin kerran päivässä annettavalla, 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella havaitut, tunnetut ja nimetyt haittavaikutukset. Erityisesti injektiokohdan reaktioita (ISR) ja välittömiä injektionjälkeisiä reaktioita (IPIR) ilmoitettiin harvemmin kolme kertaa viikossa annettavalla 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella kuin kerran päivässä annettavalla 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Injektiokohdan reaktioita ilmoitettiin 36 %:lla 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta ja 5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Välittömiä injektionjälkeisiä reaktioita ilmoitettiin 8 %:lla 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta ja 2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Erityiset havainnot joistakin tietyistä haittavaikutuksista:

- Anafylaktisia reaktioita havaittiin harvoin (≥ 1/10 000, < 1/1 000) MS-potilailla, joita hoidettiin 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Näitä ilmoitettiin 0,3 %:lla 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta saaneista potilaista (melko

- harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).
- Pistoskohdan nekroosia ei ilmoitettu.
 - Eryteemaa ja kipua raajoissa, joita ei merkitty 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävän valmisteen haittavaikutuksiksi, ilmoitettiin kumpaakin 2,1 %:lla 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta saaneista potilaista (yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
 - Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota ja toksista hepatiittia, joita havaittiin harvoin myös 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella hoidetuilla MS-tautia sairastaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeen, ilmoitettiin kumpaakin yhdellä 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmistetta saaneella potilaalla (0,1 %) (melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Glatirameeriasetaatilla on raportoitu muutamia yliannostustapauksia (enintään 300 mg glatirameeriasetaattia). Näihin tapauksiin ei liittynyt muita haittavaikutuksia kuin kohdassa 4.8 mainitut.

Hoito

Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava ja hänelle on aloitettava asiaankuuluva oireenmukainen ja tukivoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, muut immunostimulantit

ATC-koodi: L03AX13

Vaikutusmekanismi

Glatirameeriasetaatin vaikutusmekanismia/vaikutusmekanismeja relapsoivissa MS-taudin muodossa ei täysin tunneta. Sen kuitenkin ajatellaan vaikuttavan modifioimalla immuuniprosesseja. Tutkimukset eläimillä sekä MS-potilailla viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatti vaikuttaisi luontaisiin immuunisoluihin, mukaan lukien monosyytit, dendriittisolut ja B-solut, mikä puolestaan muokkasi 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 patofysiologiaa tunnetaan vain osittain.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomaisesti etenevä MS-tauti (RRMS):

Kolmesti viikossa ihon alle annettavien 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävien pistosten tehoa relapsien frekvenssin vähentämiseksi tukee yksi, 12 kuukauden pituinen lumelääkekontrolloitu tutkimus.

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa aaltomaisesti eteneväksi MS-taudiksi määriteltiin tilanne, jossa potilaalla oli ilmennyt joko vähintään yksi dokumentoitu relapsi edeltävien 12 kuukauden aikana, tai vähintään kaksi dokumentoitua relapsia edeltävien 24 kuukauden aikana, tai yksi dokumentoitu relapsi edeltävien 12 - 24 kuukauden aikana ja vähintään yksi dokumentoitu gadoliniumilla tehostuva T₁-leesio magneettikuvauksissa edeltävien 12 kuukauden aikana.

Tutkimuksen ensisijainena päätemuuttujana oli vahvistettujen relapsien kokonaismäärä. Toissijaisiin MRI-tuloksiin sisältyi uusien/laajenevien T₂-leesioiden kumulatiivinen lukumäärä ja tehostuvien T₁-painotteisten leesioiden kumulatiivinen lukumäärä, jotka molemmat mitattiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla.

Yhteensä 1 404 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävää valmisteita (n = 943) tai lumelääkettä (n = 461). Molemmat hoitoryhmät olivat vertailukelpoisia perusdemografian, MS-taudin ominaispiirteiden ja MRI-parametrien suhteen. Potilaiden relapsien mediaani oli 2,0 kahden seulontaa edeltäneen vuoden aikana.

Lumelääkkeeseen verrattuna 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella kolmesti viikossa hoidettujen potilaiden ensisijaisissa ja toissijaisissa päätemuuttujissa oli mielekkäitä ja tilastollisesti merkitseviä alenemia, mikä on johdonmukaista 20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävällä valmisteella hoidettujen potilaiden hoitotulosten kanssa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien arvot ITT-populaatiossa:

Päätemuuttuja	Korjattu keskiarvoestimaatti		P-arvo
	Glatirameeriasetaatti (40 mg/ml) (N = 943)	Lumelääke (N = 461)	
Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absoluuttinen riskiero* (95 % luottamusvälit)	-0,174 [-0,2841 – -0,0639]		
Uusien/laajenevien T ₂ -leesioiden kumulatiivinen lukumäärä 6 kk ja 12 kk kohdalla	3,650	5,592	p < 0,0001
Tiheyksien suhde** (95 % luottamusvälit)	0,653 [0,546 – 0,780]		
Tehostuvien leesioiden kumulatiivinen lukumäärä T ₁ -painotteisissa kuvissa 6 ja 12 kk:n kohdalla	0,905	1,639	p < 0,0001
Tiheyksien suhde** (95 % luottamusvälit)	0,552 [0,436 – 0,699]		

*Absoluuttinen riskiero on 40 mg glatirameeriasetaattihoitoa kolmesti viikossa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden pahenemisvaiheiden vuotuisten määrien (ARR) korjattujen keskiarvojen ero.

**Tiheyksien suhde on 40 mg glatirameeriasetaattihoitoa kolmesti viikossa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden korjattujen keskiarvojen suhde.

20 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävän valmisteen (annetaan kerran päivässä) ja 40 mg glatirameeriasetaattia/ml sisältävän valmisteen (annetaan kolmesti viikossa) tehoa ja turvallisuutta ei ole suoraan verrattu toisiinsa samassa tutkimuksessa.

Glatirameeriasetaatti 40 mg/ml: Yhtenä lumelääkekontrolloidun, 12 kuukautta kestäneen tutkimuksen (GALA) kokeellisena päätepisteenä oli kumulatiiviset osuudet potilaista, joilla todettiin toimintakykyä heikentävien oireiden etenemistä (CDP) 3 kuukaudessa. Kolmessa kuukaudessa CDP:n koki 3 % lumelääkettä saaneista ja 3,5 % glatirameeriasetaattihoitoa saaneista potilaista [vetosuhde OR (95 %:in luottamusväli): 1,182 (0,661; 2,117), $p = 0,5726$]. Kyseisen tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa (pisimmillään 7 vuotta) aika 6 kk:n CDP:hen toimi yhtenä kokeellisena päätepisteenä. Riskisuhde (HR) [95 %:in luottamusväli] ITT-populaatiossa oli 0,892 [0,688; 1,157] ($p = 0,3898$), kun verrattiin ryhmää, joka oli aloittanut glatirameeriasetaattihoitonsa varhain, niihin, joiden hoito alkoi vasta myöhemmin tutkimusjakson aikana.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla. *In vitro*-tutkimukset sekä terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerätyt rajalliset tiedot osoittavat, että ihon alle annosteltu glatirameeriasetaatti imeytyy hyvin ja suuri osa annoksesta hajoaa nopeasti pienemmiksi kappaleiksi 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. Ihmisiltä kerättyjen farmakokineettisten tietojen puutteesta johtuen, altistuksen marginaalia ihmisen ja eläinten välillä ei voida määritellä.

Immuunikompleksien kerääntymistä munuaiskeräsiin raportoitiin aluksi pienellä määrällä rottia ja apinoita, joita hoidettiin vähintään kuuden kuukauden ajan. Kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa rotilla ei havaittu immuunikompleksien kerääntymistä munuaiskeräsiin.

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/m²: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 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa 2°C – 8 °C.

Ei saa jäätyä.

Jos jääkaapissa säilyttäminen ei ole mahdollista, voidaan valmistetta säilyttää 15°C – 25 °C:ssa yhden kerran ja enintään yhden kuukauden ajan.

Jos esitötettyjä ruiskuja ei ole käytetty tämän yhden kuukauden jakson jälkeen ja edellyttäen, että ruiskut ovat edelleen alkuperäispakkauksessaan, on ne siirrettävä takaisin jääkaappisäilytykseen (2°C – 8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitötetty ruisku, joka muodostuu värittömästä, tyyppin I -lasista valmistetusta rungosta ja siihen kiinnitetystä neulasta; sinisestä, polypropeenista (vaihtoehtoisesti polystyreenistä) valmistetusta männästä; synteettisestä kumista valmistetusta männän tiivisteestä; sekä neulansuojuksesta.

Jokainen esitötetty ruisku on pakattu erikseen omaan PVC-suojapakkaukseen.

Glatiramer acetate ratiopharm 40 mg/ml on saatavilla pakkauksissa, joissa on 3 tai 12 kpl 1 ml:n injektionestettä sisältäviä esitötettyä ruiskua, sekä monipakkauksissa, joissa on 36 (3 x 12 kpl) esitötettyä ruiskua, joissa on 1 ml injektionestettä kussakin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35737

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2019