

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 multippliskleroosin (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

Suosittelun 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 pistotekniikka 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.

Glatirameeriasetaatin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita maksavaurioita (kuten hepatiittia ikteruksen kera, maksan vajaatoimintaa ja yksittäistapauksissa maksansiirtoja) (ks. kohta 4.8). Maksavauriot ilmenivät päivien tai jopa vuosien kuluttua glatirameeriasetaatti-hoidon aloittamisesta. Useimmat vaikean maksavaurion tapaukset parantuivat, kun hoito keskeytettiin. Joissain tapauksissa näitä reaktioita on ilmennyt liiallisen alkoholin käytön, olemassa olevan tai aiemmin ilmenneen maksavaurion sekä muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaita on seurattava säännöllisesti maksavaurion merkkien varalta ja heitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee maksavaurion oireita. Kliinisesti merkittävän maksavaurion ilmetessä on harkittava glatirameeriasetaattihoidon keskeyttämistä.

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. Varotoimenä suositellaan, ettei glatirameeriasetaattia käytettäisi raskauden aikana, ellei äidin lääkkeestä saatavissa olevan hyödyn katsota ylittävän sikiöön kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Glatirameeriasetaatin fysikokemialliset ominaisuudet ja sen vähäinen imeytyvyys perorallisessa käytössä viittaavat siihen, että vastasyntyneiden/imeväisikäisten altistuminen glatirameeriasetaatille rintamaidon kautta olisi merkityksetön. Minkäänlaisia glatirameeriasetaatin aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia ei ole havaittu markkinoille tulon jälkeen kertyneessä, rajallisessa ihmisdatassa eikä eräissä retrospektiivisessä non-interventiotutkimuksessa, jossa verrattiin 60 imetettävänä olevaa lasta, joiden äidit altistuivat glatirameeriasetaatille, 60 imetettävänä olevaan lapseen, joiden äidit eivät altistuneet millekään sairauden kulkua muuttavalle hoidolle.

Glatirameeriasetaattia voi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 %). Yleisimmin raportoidut injektio kohdan reaktiot kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen olivat eryteema, kipu, kyhmy, kutina, turvotus, tulehdus, yliherkkyys sekä harvoissa tapauksissa lipoatrofia ja ihonekroosi.

Välittömänä injektion jälkeisenä 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.

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa tunnistetut haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot kliinisistä tutkimuksista 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. Neljanteen 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)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	infektio, influssa	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, trombosytopenia, lymfosyyttien epänormaali rakenne		

Immuunijärjestelmä		yliherkkyys			
Umpieritys			struuma, hypertyreoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia, painonnousu*	alkoholi-intoleranssi, kihti, hyperlipidemia, hypematremia, matala seerumin ferritiini		
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus*, masennus	hermostuneisuus	epätavalliset unet, sekavuustila, euforinen mieliala, hallusinaatiot, vihamielisyys, mania, persoonallisuushäiriö, itsemurhayritys		
Hermosto	päänsärky	makuu- ja tunnehäiriöt, 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		
Ruansulatuselimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt, ummetus,	koliitti, koolonpolyypit,		

		hammaskaries, dyspepsia, nielemishäiriö, ulosteinkontinenssi , oksentelu*	enterokoliitti, röyhtäily, ruokatorven haavauma, parodontiitti, peräsuolen verenvuoto, sylkirauhasen liikakasvu		
Maksa ja sappi		poikkeamat maksan toimintakokeissa	sappikivitauti, hepatomegalia	toksinen hepatiitti, maksavaurio	maksan vajaatoiminta**
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma*	mustelmat, liikahikoilu, kutina, ihovauriot*, nokkosihottuma	angioedeema, kosketusihottuma, erythema nodosum, ihon kyhmyt		
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, selkäkipu*	niskakipu	niveltulehdus, bursiitti, kylkipipu, lihasatrofia, nivelrykko		
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamispakko, tiheävirtsaisuus, virtsan retentio	hematuria, munuaiskivitauti, virtsatien häiriöt, poikkeava virtsalöydös		
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 injektion jälkeinen 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.

** Muutamia tapauksia on raportoitu maksansiirron yhteydessä

§ 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 riskiprofiilissa 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; > 1/10 000, < 1/1 000).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, 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.

Glatirameeriasetaatti 20 mg/ml: 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 hoitajakso. Potilaat, joilla ilmeni MS-tautiin viittaavia oireita tai jotka pysyivät oireettomina kolmen vuoden ajan (riippuen siitä kumpi tapahtuma ilmeni ensin), siirrettiin avoimeen hoitajaksoon vielä kahdeksi vuodeksi siten, että kokonaishoitoajaksi 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 multippleiskleroosiin (CDMS) Poserin kriteerien mukaan tilastollisesti ja kliinisesti merkittävästi, 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 kohta. 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 glatirameeriasetaattihoidon 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 glatirameeriasetaattihoidolla 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 glatirameeriasetaattihoido 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 glatirameeriasetaattihoidonsa 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 glatirameeriasetaattihoidonsa 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 suoritetujen tutkimuksien tulokset osoittavat, että annettaessa glatirameeriasetaattia ihon alle se imeytyy helposti ja että suuri osa annoksesta hajoaa nopeasti pienemmiksi osasiksi 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 valmisteyhteenvetö 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 imetyksen 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

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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 pakkauskoost

Pakkaus koostuu vain yhtä käyttökertaa varten tarkoitettusta lasisesta ruiskusylinteristä ja siihen kiinnitetyistä neulasta. Kumitulppa (tyypin I bromobutyylillä) 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 pakkauskoostia 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.7.2016
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 11.3.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glatimyl 20 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 1 ml injektionsvätska, med 20 mg glatirameracetat*, vilket motsvarar 18 mg glatiramerbas.

* Glatirameracetat är acetatsaltet av syntetiska polypeptider innehållande fyra naturligt förekommande aminosyror: L-glutaminsyra (molfraktion: 0,129–0,153), L-alanin (molfraktion: 0,392–0,462), L-tyrosin (molfraktion: 0,086–0,100) och L-lysin (molfraktion: 0,300–0,374). Medelmolekylvikten för glatirameracetat ligger i intervallet 5 000–9 000 dalton. På grund av komplexiteten i dess sammansättning kan ingen specifik polypeptid definieras, inte heller i form av en aminosyrasekvens. Den slutliga glatirameracetat-sammansättningen är dock inte helt slumpmässig.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul/brunaktig lösning utan synliga partiklar. Injektionsvätskan har pH-värde på 5,5–7,0 och en osmolaritet på ca. 265 mOsmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glatirameracetat är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts).

Glatirameracetat är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS.

4.2 Dosering och administreringsätt

Påbörjande av behandling med glatirameracetat skall övervakas av en neurolog eller en läkare med erfarenhet av MS-behandling.

Dosering

Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion en gång dagligen.

För närvarande är det inte känt hur lång tid patienter bör behandlas.

När det gäller långtidsbehandling bör ett beslut tas efter en individuell bedömning av behandlande läkare.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för glatirameracetat för barn och ungdomar har inte fastställts. Dock tyder begränsade publicerade data på att säkerhetsprofilen hos ungdomar 12–18 år som får glatirameracetat 20 mg subkutant varje dag liknar den som kan ses hos vuxna.

Det finns inte tillräckligt med information kring användningen av glatirameracetat hos barn under 12 år för att kunna rekommendera användningen. Därför ska glatirameracetat inte användas till denna patientgrupp.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Glatirameracetat har inte studerats specifikt hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Glatirameracetat har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Glatirameracetat är avsett för subkutan användning.

Patienten ska instrueras i injektionsteknik och ska övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal första gången de injicerar sig själva och under 30 minuter efter denna injektion.

Olika områden bör väljas för varje injektion, då detta minskar risken för irritation och smärta på injektionsstället. Områden för självinjektion omfattar buken, armar, höfter och lår.

Om patienten så önskar kan en My-Ject-autoinjektor användas. Den ifrågavarande autoinjektorn har godkänts för användning enbart med läkemedlet Glatimyl och dess användbarhet har inte testats med något annat läkemedel. My-Ject autoinjektor ska användas enligt instruktionerna för användning som tillhandahålls av tillverkaren.

4.3 Kontraindikationer

Glatirameracetat är kontraindicerat vid följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (glatirameracetat) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Glatirameracetat ska endast administreras subkutant. Glatirameracetat får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Den behandlande läkaren ska förklara för patienten att en reaktion med åtminstone ett av följande symtom kan inträffa inom några minuter efter en glatirameracetat-injektion: vasodilatation (rodnad), bröstsmärta, dyspné, palpitationer eller takykardi (se avsnitt 4.8). Flertalet av dessa symtom är kortvariga och försvinner spontant utan följsymtom. Om en allvarlig biverkan observeras, måste patienten omedelbart avsluta glatirameracetat-behandlingen och kontakta sin läkare eller en akutmottagning. Symtomatisk behandling kan sättas in på inrådan av läkare.

Det finns inget som tyder på att det föreligger en ökad risk för dessa reaktioner hos vissa patientgrupper. Icke desto mindre ska försiktighet iakttas då glatirameracetat ges till patienter med tidigare hjärtsjukdom. Dessa patienter ska följas upp regelbundet under behandlingen.

Kramper och/eller anafylaktoida eller allergiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall.

I sällsynta fall kan allvarliga överkänslighetsreaktioner (t ex bronkospasm, anafylaxi eller urtikaria) inträffa. Om reaktionerna är allvarliga ska lämplig behandling sättas in och glatirameracetat sättas ut.

Glatirameracetat-reaktiva antikroppar har upptäckts i patienters serum efter längre tids daglig behandling med glatirameracetat. Maximala nivåer uppnåddes efter medelbehandlingstider på 3-4 månader och sjönk därefter och stabiliserade sig på en nivå något högre än vid baslinjen.

Det finns inget som tyder på att dessa glatirameracetat-reaktiva antikroppar är neutraliserande eller att de påverkar den kliniska effekten av glatirameracetat.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska njurfunktionen övervakas under behandling med glatirameracetat. Även om det inte föreligger belägg för glomerulär deposition av immunkomplex hos patienter kan sannolikheten till detta inte uteslutas.

Sällsynta fall av allvarlig leverskada (såsom hepatit med gulsot, leversvikt och i enstaka fall levertransplantation) har rapporterats för glatirameracetat efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Leverskada inträffade efter dagar eller till och med år efter påbörjad behandling med glatirameracetat. De flesta fall av allvarlig leverskada upphörde när behandlingen avbröts. I vissa fall har dessa reaktioner uppstått vid samtidig överdriven alkoholkonsumtion, befintlig eller tidigare leverskada och användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel. Patienter ska följas regelbundet med avseende på tecken på leverskada, och de ska tillrådas att omedelbart söka vård om symtom på leverskada uppstår. Vid kliniskt betydelsefull leverskada bör utsättning av behandlingen med glatirameracetat övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan glatirameracetat och andra läkemedel har inte formellt utvärderats.

Observationer från pågående kliniska prövningar och efter lansering på marknaden indikerar inga signifikanta interaktioner mellan glatirameracetat och terapier som vanligtvis används hos MS-patienter, inte heller vid samtidig användning av kortikosteroider upp till 28 dagar.

In vitro-försök tyder på att glatirameracetat i blod i hög grad är bundet till plasmaproteiner, men att det inte trängs bort av eller själv tränger bort fenytoin eller karbamazepin. Dock ska samtidig användning av sådana läkemedel följas noggrant eftersom glatirameracetat teoretiskt sett har potential att påverka distributionen av proteinbundna substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har inte visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Tillgängliga data från gravida kvinnor tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet. Inga relevanta epidemiologiska data finns för närvarande tillgängliga. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av glatirameracetat under graviditet såvida inte nyttan för modern överväger risken för fostret.

Amning

De fysiokemiska egenskaperna och låga absorption vid oral administrering tyder på att exponeringen av glatirameracetat hos nyfödda och spädbarn via bröstmjölk är försumbar. Inga negativa effekter av glatirameracetat har observerats i de begränsade data som samlats efter marknadsintroduktion och i en retrospektiv observationsstudie där 60 ammade spädbarn vars mödrar exponerats för glatirameracetat jämfördes med 60 ammade spädbarn till mödrar utan någon sjukdomsmodifierande behandling.

Glatirameracetat kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

I alla kliniska prövningar har reaktioner på injektionsstället varit den mest frekventa biverkan och har rapporterats av majoriteten av patienter som fått glatirameracetat. I kontrollerade studier var andelen patienter som rapporterat dessa reaktioner, vid åtminstone ett tillfälle, högre i samband med behandling med glatirameracetat (70 %) än vid injektion av placebo (37 %). De vanligast rapporterade reaktionerna på injektionsstället från kliniska prövningar och efter lansering på marknaden var erytem, smärta, svullnad, klåda, ödem, inflammation, överkänslighet och sällsynta fall av lipoatrofi och hudnekros.

En reaktion förknippad med åtminstone ett eller flera av följande symtom har beskrivits som den omedelbara post-injektionsreaktionen: vasodilatation (rodnad), bröstsmärta, dyspné, hjärtklappning eller takykardi (se avsnitt 4.4). Denna reaktion kan inträffa inom några minuter efter injektion med glatirameracetat. Åtminstone ett av dessa symtom har rapporterats vid minst ett tillfälle av 31 % av patienterna som fick glatirameracetat jämfört med 13 % av patienterna i placebogruppen.

Biverkningar som identifierats under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion presenteras i tabellen nedan. Data från kliniska prövningar härrör från fyra pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med totalt 512 patienter behandlade med glatirameracetat och 509 patienter behandlade med placebo. Behandlingen varade i upp till 36 månader. Tre av studierna inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) med totalt 269 patienter behandlade med glatirameracetat och 271 patienter behandlade med placebo. Behandlingen varade i upp till 35 månader. I den fjärde studien, som omfattade patienter som genomgått en första klinisk episod och bedömts uppvisa hög risk att utveckla klinisk definitiv MS, ingick 243 patienter behandlade med glatirameracetat och 238 patienter behandlade med placebo. Behandlingen varade i upp till 36 månader.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	infektion, influensa	bronkit, gastroenterit, <i>herpes simplex</i> , otitis media, rinit, tandabscesser, vaginal kandidos*	abscess, cellulit, furunkel, <i>herpes zoster</i> , pyelonefrit		
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		godartad hudtumör, neoplasier	hudcancer		
Blodet och lymfsystemet		lymfadenopati*	leukocytos, leukopeni, splenomegali, trombocytopeni, onormal lymfosytstruktur		
Immunsystem-sjukdomar		överkänslighet			
Endokrina systemet			struma, hypertyreos		
Metabolism och nutrition		anorexi, viktuppgång*	alkoholintolerans, gikt, hyperlipidemi, hypematremi, sänkta		

			halter av serumferritin		
Psykiska sjukdomar	ångest*, depression	nervositet	onormala drömmar, förvirringstillstånd, euforiskt tillstånd, hallucinationer, aggressivitet, mani, personlighetsstörningar, självmordsförsök		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	dysgeusi, förhöjd muskeltonus, migrän, talsvårigheter, synkope, tremor*	karpaltunnelsyndrom, kognitiv sjukdom, kramper, dysgrafi, dyslexi, dystoni, motoriska störningar, myoklonus, neurit, neuromuskulär blockad, nystagmus, paralis, peroneus pares, stupor, synfältsdefekt		
Ögon		dubbelseende, ögonpåverkan*	katarakt, hornhinnelesion, torra ögon, blödning i ögat, ptos, mydriasis, optikusatrofi		
Sjukdomar i öron och balansorgan		öronpåverkan			
Hjärtsjukdomar		palpitationer*, takykardi*	ekstraslag, sinusbradykardi, paroxysmal takykardi		
Vaskulära sjukdomar	vasodilatation*		varicer		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	dyspné*	hosta, säsongsbunden rinit	apné, epistaxis, hyperventilering, laryngospasm, lungpåverkan, kvävningsskänsla		
Magtarmkanalen	illamående*	anorektal sjukdom, förstoppning, karies, dyspepsi, dysfagi, avföringsinkontinens, kräkningar*	kolit, kolonpolyper, enterokolit, rapningar, esofagussår, parodontit, rektal blödning, spottkörtelförstoring		
Lever och gallvägar		onormal lever i prover	kolelitiasis, leverförstoring	toxisk hepatit, leverskada	leversvikt**
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	hudutslag*	ekkymos, hyperhidros, pruritus, hudpåverkan*, urtikaria	angioödem, kontaktdermatit, erythema nodosum, nodulus		
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	artralgi, ryggsmärta*	nacksmärta	artrit, bursit, flanksmärta, muskelatrofi, osteoartros		

Njur- och urinvägssjukdomar		urinträngningar, täta urineringar, urinretention	hematuri, njursten, urinvägssjukdomar, onormal urin		
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			bröstförstoring, erektil dysfunktion, framfall, priapism, prostatapåverkan, onormalt cervixprov, testikelpåverkan, vaginal blödning, vulvovaginal påverkan		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrationsstället	asteni, bröstsmärta*, reaktioner på injektionsstället* §, smärta*	frossa*, ansiktsödem*, atrofi på injektionsstället*, lokal reaktion*, perifera ödem, ödem, feber	cystbildning, ”dagen efter”-effekt, hypotermi, omedelbar post-injektionsreaktion, inflammation, nekros på injektionsstället, slemhinnepåverkan		
Skador och förgiftningar			postvaccinations syndrom		

*Mer än 2 % (> 2/100) högre incidens i gruppen som behandlades med glatirameracetat än i placebogruppen. Biverkningar som inte följs av symbolen * representerar en skillnad på mindre eller lika med 2 %.

** Ett fåtal fall har rapporterats i samband med levertransplantation

§ Termen ”Reaktioner på injektionsstället” (av olika slag) inkluderar alla biverkningar som uppträder på injektionsstället förutom atrofi på injektionsstället samt nekros på injektionsstället, som presenteras separat i tabellen.

* Inkluderar termer som är relaterade till lokal lipoatrofi på injektionsstället.

I den fjärde kliniska prövningen som beskrivs ovan, följde en öppen behandlingsfas efter den placebo-kontrollerade perioden (se avsnitt 5.1). Inga förändringar av den kända riskprofilen för glatirameracetat observerades under den öppna uppföljningsperioden på upp till 5 år.

Följande biverkningsrapporter har blivit insamlade från MS-patienter som behandlats med glatirameracetat i okontrollerade kliniska prövningar och från erfarenhet efter lansering av glatirameracetat: överkänslighetsreaktioner (inklusive sällsynta fall av anafylaktoida reaktioner, >1/10 000, <1/1 000).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Ett fåtal fall av överdosering med glatirameracetat (upp till 300 mg glatirameracetat) har rapporterats. Dessa fall var inte associerade med några andra biverkningar än de nämnda i avsnitt 4.8.

Behandling

I fall av överdosering ska patienterna övervakas och lämplig symtomatisk och stödjande terapi inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunstimulerande medel

ATC-kod: L03AX13

Verkningsmekanism

Den mekanism med vilken glatirameracetat utövar sin terapeutiska effekt i skovvis förlöpande former av MS är inte till fullo klargjord men den antas innefatta modulering av processer i immunförsvaret. Studier på djur och MS-patienter indikerar att glatirameracetat har effekt på det medfödda immunförsvaret, inkluderande monocyter, dendritiska celler och B-celler, vilka i sin tur modulerar adaptiva funktioner hos B- och T-celler och inducerar utsöndring av antiinflammatoriska och regulatoriska cytokiner. Det är inte känt om den terapeutiska effekten medieras av de cellulära effekterna som beskrivs ovan eller inte, eftersom patofysiologin för MS bara är delvis känd.

Klinisk effekt och säkerhet

RRMS:

Totalt har 269 patienter behandlats med glatirameracetat i tre kontrollerade studier. Den första var en tvåårsstudie där 50 patienter ingick (glatirameracetat n=25, placebo n=25) och som diagnostiserades med skovvis förlöpande MS med dåvarande tillämpliga standardkriterier och som hade åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion (förvärring) under den senaste tvåårsperioden. Den andra studien hade samma inklusionskriterier och inkluderade 251 patienter som behandlades i upp till 35 månader (glatirameracetat n=125, placebo n=126). Den tredje studien var en niomånaders studie där 239 patienter deltog (glatirameracetat n=119, placebo n=120). Inklusionskriterierna var liknande som i den första och andra studien med tilläggsriteriet att patienterna var tvungna att ha minst en gadolinium-kontrastuppladdande förändring vid MRI-undersökningen.

I kliniska prövningar på MS-patienter som fått glatirameracetat har en signifikant minskning av antalet skov setts i jämförelse med placebo.

I den största kontrollerade studien minskade frekvensen skov med 32 % från 1,98 med placebo till 1,34 med glatirameracetat.

Exponeringsdata finns tillgängliga för 103 patienter som behandlats upp till 12 år med glatirameracetat.

Glatirameracetat har också visat sig ha positiva effekter jämfört med placebo på parametrar mätbara med MRI-undersökning hos patienter med skovvis förlöpande MS.

Glatirameracetat 20 mg/ml: I den kontrollerade studien 9001/9001E deltog 251 patienter som följdes i upp till 35 månader (inklusive en blind förlängningsstudie av 9001-studien; 9001E). Den kumulativa andelen patienter som utvecklade en 3-månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning var 29,4 % för placebo-behandlade och 23,2 % för glatirameracetat-behandlade patienter (p=0,199).

Det har inte visats att glatirameracetatbehandling har effekt på skovens varaktighet eller svårighetsgrad.

Det finns för närvarande inget stöd för att använda glatirameracetat hos patienter med primär eller sekundär progressiv sjukdom.

En första klinisk episod som tyder på MS:

En placebokontrollerad studie genomfördes med 481 patienter (glatirameracetat: n=243, placebo: n=238) där patienterna hade en tydlig definierad första unifokal neurologisk manifestation och MRI-fynd som tydligt talade för MS (minst två cerebrala förändringar, större än 6 mm i diameter, på T₂-viktade bilder). Alla sjukdomar utöver MS, som bättre kunde förklara tecken och symtom hos patienten, uteslöts. Den placebokontrollerade perioden följdes av en öppen behandlingsperiod. Patienter som antingen visade MS-symtom eller var asymtomatiska under 3 år (beroende på vilket som inträffade först) tilldelades aktiv behandling i en öppen fas under en period på ytterligare 2 år, utan att överskrida en maximal total behandlingstid på 5 år. Av de 243 patienter som initialt randomiserades till behandling med glatirameracetat, fortsatte 198 med glatirameracetatbehandlingen i den öppna fasen. Av de 238 patienter som initialt randomiserades till behandling med placebo, bytte 211 till glatirameracetatbehandling i den öppna fasen.

Under den placebokontrollerade perioden på upp till 3 år fördröjde glatirameracetat progressen från den första kliniska episoden till klinisk definitiv multipel skleros (CDMS), enligt Poserkriterierna, på ett statistiskt signifikant och kliniskt meningsfullt sätt, motsvarande en riskreduktion på 45 % (hazardkvot = 0,55; 95 % konfidensintervall 0,40; 0,77, p=0,0005). Andelen patienter som utvecklade CDMS var 43 % i placebogruppen och 25 % i gruppen med glatirameracetat.

Den fördelaktiga effekten av behandling med glatirameracetat jämfört med placebo visades även med två sekundära MRI-variabler, nämligen antalet nya T₂-förändringar och T₂-förändringarnas volym.

Efterföljande subgruppsanalyser utfördes hos patienter med diverse olika baslinjekarakteristika för att identifiera en population med hög risk att utveckla ett andra skov. För patienter med minst en T₁-gadoliniumkontrastuppladdande förändring och 9 eller fler T₂-förändringar vid studiestart utvecklade 50 % av placebopatienterna CDMS jämfört med 28 % av dem som behandlades med glatirameracetat inom 2,4 år. För patienter med 9 eller fler T₂-förändringar vid studiestart, utvecklade 45 % av placebopatienterna CDMS jämfört med 26 % av dem som behandlades med glatirameracetat inom 2,4 år. Långsiktig effekt av tidig behandling med glatirameracetat är emellertid okänd också i dessa högrisk-subgrupper då studien var utformad främst för att skatta tiden till en andra klinisk episod. I vilket fall bör behandling endast övervägas till högriskpatienter.

Effekten som påvisades i den placebo-kontrollerade fasen bibehölls under den långvariga uppföljningsperioden på upp till 5 år. Tiden till progress från den första kliniska händelsen till CDMS förlängdes vid tidig glatirameracetatbehandling jämfört med vid fördröjd behandling, vilket visade på en riskreduktion på 41 % vid tidigare behandling jämfört med senare behandling (Hazard Ratio = 0,59, 95 % KI: 0,44; 0,80, p-värde = 0,0005). Andelen försökspersoner i gruppen med fördröjd behandling som fick progress var högre (49,6 %) jämfört med dem i gruppen som fick tidig behandling (32,9 %).

En konsekvent effekt till fördel för tidig jämfört med fördröjd behandling visades på det årliga antalet lesioner under hela studieperioden med avseende på nya Gd-förstärkta T₁-lesioner (minskade med 54 %; p<0,0001), nya T₂-lesioner (minskade med 42 %; p<0,0001) och nya T₁ hypointensiva lesioner (minskade med 52 %; p<0,0001). En effekt till fördel för tidig jämfört med fördröjd behandling observerades också gällande reducerat totalt antal nya Gd-förstärkta T₁-lesioner (minskade med 46 %; p=0,001), volym av Gd-förstärkta T₁-lesioner (medelskillnad på -0,06 ml; p<0,001) såväl som det totala antalet nya T₁-hypointensiva lesioner (minskade med 46 %; p<0,001) mätt över hela studieperioden.

Inga märkbara skillnader observerades för volymen av hypointensiva T₁-lesioner eller hjärnatrofi under 5 år, mellan kohorterna som fick tidig respektive fördröjd behandling. Dock visade analysen av det sista observerade värdet för hjärnatrofi (justerat för behandlingsexponering) en reduktion till fördel för tidig behandling med glatirameracetat (medelskillnad i procentuell förändring av hjärnvolymin var 0,28 %; p=0,0209).

Glatimyl tillhör gruppen hybridläkemedel. Ytterligare information finns i MRI produktindex på webbsidan: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte genomförts. *In vitro*-data och begränsade data från friska frivilliga visar att glatirameracetet vid en subkutan injektion snabbt absorberas och att en stor del av dosen snabbt bryts ned till mindre fragment redan i den subkutana vävnaden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver den information som finns inkluderad i andra avsnitt av produktresumén. Exponeringsmarginalen mellan djur och människa kan inte fastställas på grund av bristen på farmakokinetiska data hos människor.

Deposition av immunkomplex i njurens glomeruli har rapporterats hos ett litet antal råttor och apor som behandlats i åtminstone 6 månader. I en tvåårs studie på råttor såg man inga tecken på deposition av immunkomplex i njurens glomeruli.

Anafylaxi efter administration till sensibiliserade djur (marsvin eller möss) har rapporterats. Relevansen av dessa data för människa är okänd.

Toxicitet vid injektionsstället var vanligt förekommande efter upprepad administration hos djur.

Hos råttor observerades en lätt men signifikant reducering av viktökning hos avkommor födda av råtthonor som behandlats under dräktighet och laktation vid subkutana doser ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 gånger högre än en maximala rekommenderade humana dagliga dosen för en vuxen som väger 60 kg baserat på mg/m^2) jämfört med kontrollgruppen. Inga andra signifikanta effekter på avkommans tillväxt och beteendeutveckling observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.

Om de förfyllda sprutorna inte kan förvaras i kylskåp, kan de förvaras i 15°C–25°C en gång, i upp till en månad.

Om Glatimyl förfyllda sprutor inte har använts under denna enmånadsperiod, och fortfarande ligger i originalförpackningen, måste de läggas tillbaka in i kylskåpet (2°C–8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen består av en sprutcyllinder av glas med integrerad nål för engångsbruk. En gummipropp (bromobutyl, typ 1) är satt i cylindern som en förslutning och fungerar som en kolv under injektionen. Kolvens skaft är fast i gummiproppen. Nålen är täckt av ett nålskydd.

Mängden vätska i sprutan är 1,0 ml.

7 förfyllda sprutor

28 förfyllda sprutor

30 förfyllda sprutor

90 (3x30) förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32543

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.7.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.9.2023