

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glatimyl 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 1 ml injektionestettä, jossa 40 mg glatirameeriasetaattia*, vastaten 36 mg glatirameeriemästä.

* Glatirameeriasetaatti on synteettisten polypeptidien asetaattisuola sisältäen neljää luontaisesti esiintyvää aminohappoa: L-glutamiinihappoa, L-alaniinia, L-tyrosiinia ja L-lysiiniä, joiden moliosuudet ovat 0,129–0,153, 0,392–0,462, 0,086–0,100 ja 0,300–0,374. Glatirameeriasetaatin keskimääräinen molekyylipaino vaihtelee 5 000–9 000 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

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

Injektionesteen pH on 5,5–7,0 ja osmolariteetti on noin 300 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

Glatirameeriasetaatti-hoidon aloituksen on tapahduttava neurologin tai MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

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

Tällä hetkellä ei tiedetä kuinka pitkään potilasta tulisi hoitaa.

Hoitavan lääkärin on tehtävä päätös pitkäaikaisesta hoidosta yksilökohtaisesti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Glatirameeriasetaattia ei ole erikseen tutkittu iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Glatirameeriasetaatin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kolmesti viikossa otettavan glatirameeriasetaatin 40 mg/ml käytön suosittelemiseen alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole saatavilla riittävästi tietoa, minkä vuoksi kolmesti viikossa otettavaa glatirameeriasetaattia 40 mg/ml ei pidä käyttää tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Glatimyl annetaan ihon alle.

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

Pistospaikkaa on vaihdettava jokaisella pistokerralla, 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 kuukauden hoidon kuluttua, minkä 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.

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 glatirameeriasetaattihoidon 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.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on glatirameeriasetaattihoidon aikana tarkkailtava munuaisten toimintaa. Vaikka ei ole näyttöä immunokompleksien kertymisestä glomeruluksiin näillä 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.

Yhteisvaikutuksista beetainterferonin kanssa ei ole tietoa.

Injektiokohdan reaktioiden on havaittu lisääntyneen glatirameeriasetaatin kanssa samanaikaisesti kortikosteroideja saavilla potilailla.

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).

Saatavilla olevat tiedot glatirameeriasetaatin 20 mg/ml käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan vaikutukseen tai sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Glatirameeriasetaatin 40 mg/ml käytöstä saadut tiedot ovat yhtenevät näiden havaintojen kanssa. Asianmukaista epidemiologista tietoa ei toistaiseksi ole saatavilla. Varmuuden vuoksi glatirameeriasetaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, elleivät hyödyt äidille ole sikiöön kohdistuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Glatirameeriasetaatin fysikokemialliset ominaisuudet ja sen vähäinen imeytyvyys peroraalisessa 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 eräässä 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

Suurin osa glatirameeriasetaattia koskevista turvallisuustiedoista on kerätty kerran päivässä ihonalaisena injektiona annetun glatirameeriasetaatin 20 mg/ml käytöstä. Tässä kohdassa esitetään turvallisuustiedot neljästä plasebokontrolloidusta tutkimuksesta kerran vuorokaudessa annetulla glatirameeriasetaatilla 20 mg/ml ja yhdestä plasebokontrolloidusta tutkimuksesta kolmesti viikossa annetulla glatirameeriasetaatilla 40 mg/ml

Glatirameeriasetaatin 20 mg/ml (kerran päivässä) ja glatirameeriasetaatin 40 mg/ml (kolmesti viikossa) turvallisuutta ei ole verrattu suoraan samassa tutkimuksessa.

Glatirameeriasetaatti 20 mg/ml (kerran päivässä)

Kaikissa glatirameeriasetaatin 20 mg/ml 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 20 mg/ml -hoidon aikana (70 %) kuin lumehoidon aikana (37 %). Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa yleisimmin raportoidut injektio kohdan reaktiot 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 lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia 20 mg vuorokaudessa ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesta MS-taudista (RRMS) kuului 269 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia 20 mg vuorokaudessa ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 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 20 mg vuorokaudessa 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)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	infektio, influenssa	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		ihon hyvänlaatuinen kasvain, kasvain	ihosyöpä		

kystat ja polyypit)					
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi, leukopenia, splenomegalia, trombositopenia, lymfositien epänormaali rakenne		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys			
Umpieritys			struuma, hypertyreoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitus		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	makuaisimusten häiriöt, lisääntynyt lihaskäntäisyys, migreeni, puhehäiriöt, pyörtäminen, vapina*	rannekanavaoireyhtymä, kognitiiviset häiriöt, kouristukset, dysgrafia, dysleksia, dystonia, liikehäiriöt, myoklonus, neuriitti, hermo-lihasliitoksen salpaus, nystagmus, paralyysi, pohjehieron 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	toksinen hepatiitti, maksavaurio	maksan vajaatoiminta [#]
Iho ja ihonalainen kudosis	ihottuma*	mustelmat, liikkahikoilu, 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, virtsaretentio	hematuria, munuaiskivitauti, virtsateiden 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 injektiojälkeinen 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 eroa esiintyvyydessä.

§ 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.

Muutampia tapauksia on raportoitu maksansiirron yhteydessä

Neljännessä edellä mainitussa tutkimuksessa lumelääkekontrolloitua vaihetta seurasi avoin jatkovaihe. Glatirameeriasetaatin 20 mg/ml tunnetussa riskiprofiilissa ei todettu muutoksia tutkimuksen enintään 5 vuotta kestäneessä avoimessa seurantavaiheessa.

Anafylaktoideja reaktioita raportoitiin harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) glatirameeriasetaattia saaneilla MS-tautia sairastavilla potilailla kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen.

Glatirameeriasetaatti 40 mg/ml (kolmesti viikossa)

Glatirameeriasetaatin 40 mg/ml turvallisuutta arvioitiin aaltomaisesti etenevää MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla kliinisessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa 943 potilasta sai glatirameeriasetaattia 40 mg/ml kolmesti viikossa ja 461 potilasta lumelääkettä 12 kuukauden ajan.

Yleisesti ottaen glatirameeriasetaattia 40 mg/ml kolmesti viikossa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samoja kuin kerran vuorokaudessa glatirameeriasetaattia 20 mg/ml saaneilla potilailla havaitut ja nimetyt haittavaikutukset. Erityisesti injektiokohdan reaktioita (ISR) ja välittömiä injektionjälkeisiä reaktioita (IPIR) ilmoitettiin harvemmin glatirameeriasetaattia 40 mg/ml kolmesti viikossa saaneilla potilailla kuin glatirameeriasetaattia 20 mg/ml kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

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

Joitakin ominaisia haittavaikutuksia:

- Anafylaktinen reaktio havaittiin harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) glatirameeriasetaattia 20 mg/ml saaneilla MS-tautia sairastavilla potilailla kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Glatirameeriasetaattia 40 mg/ml saaneista potilaista se ilmoitettiin 0,3 %:lla (melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).
- Pistoskohdan nekroosia ei ilmoitettu.
- Eryteemaa ja kipua raajoissa, joita ei nimetty glatirameeriasetaatin 20 mg/ml kohdalla, ilmoitettiin kumpaakin 2,1 %:lla glatirameeriasetaattia 40 mg/ml saaneista potilaista (yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota ja toksista hepatiittia havaittiin kumpaakin yhdellä (0,1 %) glatirameeriasetaattia 40 mg/ml saaneista potilaista (melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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 muuntaajat, 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 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 patofysiologia tunnetaan vain osittain.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomaisesti etenevä MS-tauti

Kolmesti viikossa ihon alle annettavien glatirameeriasetaatti 40 mg/ml -pistosten tehokkuutta relapsien frekvenssin vähentämisessä tukee yksi 12 kuukauden pituinen plasebokontrolloitu tutkimus.

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa aaltomaisesti etenevään MS-tautiin liittyi 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 sekä vähintään yksi dokumentoitu gadoliniumilla tehostuva T1-leesio magneettikuvauksissa edeltävien 12 kuukauden aikana.

Ensisijainen päätemuuttuja oli vahvistettujen relapsien kokonaismäärä. Toissijaisiin MRI-tuloksiin sisältyi uusien/laajenevien T2-leesioiden kumulatiivinen lukumäärä ja tehostuvien T1-painotteisten leesioiden kumulatiivinen lukumäärä. Nämä molemmat mitattiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla.

Yhteensä 1 404 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko glatirameeriasetaattia 40 mg/ml (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 glatirameeriasetaattia 40 mg/ml kolmesti viikossa saaneiden potilaiden ensisijaisissa ja toissijaisissa päätemuuttujissa oli merkittäviä ja tilastollisesti merkitseviä alenemia, jotka ovat linjassa kerran vuorokaudessa annostellun glatirameeriasetaatin 20 mg/ml hoitotulosten kanssa.

Seuraavassa taulukossa esitetään ensisijaisten ja toissijaisten päätemuuttujien arvot hoitoaikaan mukaisessa populaatiossa (ITT):

Pääte muuttuja	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 %:n luottamusvälit)	-0,174 [-0,2841 – -0,0639]		
Uusien/laajenevien T2-lesioiden kumulatiivinen lukumäärä 6 ja 12 kuukauden kohdalla	3,650	5,592	p < 0,0001
Määrien suhde** (95 %:n luottamusvälit)	0,653 [0,546–0,780]		
Tehostuvien leesioiden kumulatiivinen lukumäärä T1-painotteisissa kuvissa 6 ja 12 kuukauden kohdalla	0,905	1,639	p < 0,0001
Määrien suhde** (95 %:n luottamusvälit)	0,552 [0,436–0,699]		

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

** Määrien suhde on 40 mg:n glatirameeriasetaattihoitoa kolmesti viikossa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden korjattujen keskiarvojen suhde.

Glatirameeriasetaatin 20 mg/ml (kerran päivässä) ja glatirameeriasetaatin 40 mg/ml (kolmesti viikossa) tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu suoraan 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 [kerroinsuhde 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 verrattuna niihin, joiden hoito alkoi vasta myöhemmin tutkimusjakson aikana.

Tällä hetkellä ei ole näyttöä glatirameeriasetaatin käytöstä potilaille, joilla on primääri tai sekundäärinen etenevä sairaus.

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 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 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 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 jäätyä.

Jos esitäytettyjä ruiskuja ei voida säilyttää jääkaapissa, ne voidaan säilyttää yhden kerran 15 °C–25 °C:ssa 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 tarkoitettusta lasisesta ruiskusylinteristä ja siihen kiinnitetystä neulasta. Kumiulppa (tyypin I bromobutyylä) on asetettu sylinteriin sulkijaksi ja toimii mäntänä injektiossa. Männän varsi on kiinni kumiulpassa. Neulan päällä on neulansuojus.

Ruiskussa olevan nesteen määrä on 1,0 ml.

3 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua

36 (3 x 12) esitöyrtettyä 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)

34220

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.11.2017
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 3.10.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Glatimyl 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 1 ml injektionsvätska, med 40 mg glatirameracetat*, vilket motsvarar 36 mg glatiramerbas.

* Glatirameracetat är acetatsaltet av syntetiska polypeptider innehållande fyra naturligt förekommande aminosyror: L-glutaminsyra, L-alanin, L-tyrosin och L-lysin, i molarfraktioner om 0,129–0,153, 0,392–0,462, 0,086–0,100 och 0,300–0,374 vardera. Medelmolekylvikten för glatirameracetat är 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 eller något gulaktig/brun lösning utan synliga partiklar.

Injektionsvätskan har ett pH-värde på 5,5–7,0 och en osmolaritet på ungefär 300 mOsmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glatirameracetat är indicerat för behandling av skovvis förloppande 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 ska övervakas av en neurolog eller en läkare med erfarenhet av behandling av MS.

Dosering

Rekommenderad dosering för vuxna är 40 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion tre gånger per vecka med minst 48 timmars intervaller.

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

När det gäller långtidsbehandling bör ett beslut tas på individuell grund av den behandlande läkaren.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Äldre patienter

Glatirameracetat har inte studerats specifikt hos äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för glatirameracetat för barn och ungdomar har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger i veckan till barn och ungdomar under 18 år, därför ska glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger i veckan inte användas i denna patientpopulation.

Administreringssätt

Glatimyl ges subkutant.

Patienterna ska instrueras i injektionsteknik. De 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 injektion 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 i följande fall:

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

4.4 Varningar och försiktighet

Glatirameracetat ges enbart subkutant. Glatirameracetat får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Den behandlande läkaren ska förklara för patienten att en reaktion med åtminstone en 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 biverkning observeras, måste patienten omedelbart avsluta glatirameracetat-behandlingen och kontakta den behandlande läkaren 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. Försiktighet ska dock iakttagas då glatirameracetat ges till patienter med tidigare störningar i hjärtfunktionen. 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 utsättas.

Glatirameracetat-reaktiva antikroppar har upptäckts i patienters serum efter längre tids daglig behandling med glatirameracetat. Maximala nivåer uppnåddes efter medelbehandlingstid 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.

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.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan glatirameracetat och andra läkemedel har inte formellt utvärderats.

Det finns inga uppgifter om interaktioner med betainterferon.

En ökning av reaktioner på injektionsstället har observerats hos patienter som samtidigt får kortikosteroider.

In vitro-undersökningar tyder på att glatirameracetat i hög grad binds till plasmaproteiner i blodet, men att det inte trängs bort av eller tränger bort fenytoin eller karbamazepin. Samtidig användning av sådana läkemedel ska dock 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 om användningen av glatirameracetat 20 mg/ml vid behandling av gravida kvinnor indikerar inte några missbildningar eller fostertoxicitet/neonatal toxicitet. Data från användning med glatirameracetat 40 mg/ml överensstämmer med dessa observationer. Inga relevanta epidemiologiska uppgifter finns för närvarande tillgängliga. Som en försiktighetsåtgärd bör användning av glatirameracetat under graviditet undvikas såvida inte nyttan för modern överväger risken för fostret.

Amning

De fysikalisk-kemiska egenskaperna och låg absorption vid oral administrering tyder på att exponeringen av glatirameracetat hos nyfödda och spädbarn via bröstmjölks 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

Största delen data för glatirameracetat har samlats in från användning av 20 mg/ml glatirameracetat som injiceras en gång dagligen. Detta avsnitt presenterar säkerhetsdata från fyra placebokontrollerade prövningar med 20 mg/ml en gång dagligen och en placebokontrollerad prövning med glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger per vecka.

Säkerheten för glatirameracetat 20 mg/ml (en gång dagligen) och glatirameracetat 40 mg/ml (tre gånger per vecka) har inte jämförts direkt i samma prövning.

Glatirameracetat 20 mg/ml (en gång per dag)

I alla kliniska prövningar har reaktioner på injektionsstället varit den mest frekventa biverkningen och har rapporterats av majoriteten av patienter som fått glatirameracetat 20 mg/ml. I kontrollerade prövningar var andelen patienter som rapporterat dessa reaktioner, vid åtminstone ett tillfälle, högre i samband med behandling med glatirameracetat 20 mg/ml (70 %) än vid behandling med placebo (37 %). Biverkningar som identifierats under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion var de vanligast rapporterade injektionsreaktionerna rodnad, smärta, nodulus, klåda, svullnad, inflammation, överkänslighet samt i sällsynta fall lipotrofi och hudnekros.

En omedelbar post-injektionsreaktionen förknippad med åtminstone ett eller flera av följande symtom: vasodilatation (rodnad), bröstsmärta, dyspné, hjärtklappning eller takykardi (se avsnitt 4.4). Denna reaktion kan inträffa inom några minuter efter glatirameracetat-injektionen. Ett av dessa symtom har rapporterats vid åtminstone 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 prövningar med totalt 512 patienter behandlade med glatirameracetat 20 mg per dag och 509 patienter behandlade med placebo. Behandlingen varade i upp till 36 månader. Tre av prövningarna inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) med totalt 269 patienter behandlade med glatirameracetat 20 mg per dag och 271 patienter behandlade med placebo. Behandlingen varade i upp till 35 månader. I den fjärde prövningen, som omfattade patienter som genomgått en första klinisk episod och bedömts uppvisa hög risk att utveckla klinisk definitiv MS, ingick 243 patienter som behandlades med glatirameracetat 20 mg per dag och 238 patienter fick placebo. Behandlingen varade i upp till 36 månader.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner	infektion, influenza	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 (samt cystor och polyper)		godartad hudtumör, neoplasi	hudcancer		
Blodet och lymfsystemet		lymfadenopati*	leukocytos, leukopeni, splenomegali, trombocytopeni, onormal lymfocyt struktur		
Immunsystemet		överkänslighet			
Endokrina systemet			struma, hypertyreos		

Metabolism och nutrition		anorexi, viktuppgång*	alkoholintolerans, gikt, hyperlipidemi, hypematremi, sänkta halter av serumferritin		
Psykiska störningar	ångest*, depression	nervositet	onormala drömmar, förvirringstillstånd, euforiskt tillstånd, hallucinationer, aggressivitet, mani, personlighetsstörningar, självmords försök		
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, paralyt, peroneus pares, stupor, synfältsdefekt		
Ögon		dubbelseende, ögonpåverkan*	katarakt, hornhinnelesion, torra ögon, blödning i ögat, ptos, mydriasis, optikusatrofi		
Öron och balansorgan		öronpåverkan			
Hjärtat		palpitationer*, takykardi*	ekstraslag, sinusbradykardi, paroxysmal takykardi		
Blodkärl	vasodilatation*		varicer		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné*	hosta, säsongsbunden rinit	apné, epistaxis, hyperventilering, laryngospasm, lungpåverkan, kvävningssänsla		
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 [#]
Hud och subkutan vävnad	hudutslag*	ekkymos, hyperhidros, pruritus,	angioödem, kontaktdermatit, erythema nodosum, nodulus		

		hudpåverkan*, urtikaria			
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	artralgi, ryggsmärta*	nacksmärta	artrit, bursit, flanksmärta, muskelatrofi, osteoartr		
Njurar och urinvägar		urinträngningar, täta urineringar, urinretention	hematuri, njursten, urinvägssjukdomar, onormal urin		
Reproduktionsor gan och bröstkörtel			brösthörstoring, erektil dysfunktion, framfall, priapism, prostatapåverkan, onormalt cervixprov, testikelpåverkan, vaginal blödning, vulvovaginal påverkan		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället	asteni, bröstmärta*, 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			postvaccinationssyn drom		

* 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 %.

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

♣ Inkluderar termer som är relaterade till lokal lipoatrofi vid injektionsstället.

Ett fåtal fall med levertransplantation rapporterades

I den fjärde kliniska placebokontrollerade prövningen som beskrivs ovan, följde en öppen behandlingsfas. Inga förändringar av den kända riskprofilen för glatirameracetat 20 mg/ml observerades under den öppna uppföljningsperioden på upp till 5 år.

Anafylaktoida reaktioner rapporterades sällan (> 1/10 000, < 1/1 000) från MS-patienter som behandlats med glatirameracetat i okontrollerade kliniska prövningar och från erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Glatirameracetat 40 mg/ml (tre gånger per vecka)

Glatirameracetat 40 mg/ml säkerhet utvärderades hos patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) i en klinisk placebokontrollerad dubbelblind prövning där 943 patienter fick glatirameracetat 40 mg/ml tre veckor per vecka och 461 patienter fick placebo i 12 månader.

I stort sätt var de observerade och nämnda biverkningarna hos patienter som fick glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger per vecka samma biverkningar som observerades och nämndes hos patienter som

fick glatirameracetat 20 mg/ml en gång per dag. Särskilt reaktionerna på injektionsstället (ISR) och omedelbara postinjektionsreaktioner (IPIR) rapporterades mera sällan hos patienter som fick glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger per vecka än hos de patienter som fick glatirameracetat 20 mg/ml en gång per dag (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Reaktioner på injektionsstället rapporterades hos 36 % av patienterna som fick glatirameracetat 40 mg/ml tre gånger per vecka och hos 5 % av patienterna som fick placebo. Omedelbara postinjektionsreaktioner rapporterades hos 8 % av patienterna som fick glatirameracetat 40 mg/ml tre veckor per vecka och 2 % hos patienterna som fick placebo.

Några karakteristiska biverkningar:

- En anafylaktisk reaktion observerades sällan ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) hos patienter med MS som fick glatirameracetat 20 mg/ml i okontrollerade kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. Hos patienterna som fick glatirameracetat 40 mg/ml rapporterades den vara 0,3 % (mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).
- Nekros på injektionsstället rapporterades inte.
- Rodnad och smärta i extremiteterna som inte anges för glatirameracetat 20 mg/ml, rapporterades båda vara 2,1 % för glatirameracetat 40 mg/ml (vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Läkemedelsinducerad leverskada och toxisk hepatit observerades båda hos patient som fått (0,1 %) glatirameracetat 40 mg/ml (mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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 som nämns avsnitt 4.8.

Behandling

I fall av överdosering ska patienten övervakas och lämplig symptomatisk behandling och stödjande terapi inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel, ATC-kod: LO3AX13

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen/verkningsmekaniserna för glatirameracetats terapeutiska effekt i skovvis flöjande former av MS är inte till fullo kända. 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 dock inte känt om den terapeutiska effekten medieras av de cellulära effekterna som beskrivs ovan eller inte, eftersom patofysiologin för MS är bara delvis känd.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvis förlöpande MS

Effekten av subkutana injektioner av 40 mg/ml tre gånger per vecka för att minska frekvensen återfall stöds av en 12 månaders placebokontrollerad prövning.

I den pivotala kliniska prövningen var den skovvis förlöpande MS förknippad med minst ett dokumenterat skov under de 12 föregående månaderna eller minst två dokumenterade skov under de 24 föregående månaderna eller ett dokumenterat skov under de föregående 12–24 månaderna samt minst en gadoliniumkontrastuppladdande T1-skada på magnetresonanstomografin under de föregående 12 månaderna.

Det primära effektmåttet var det totala antalet bekräftade skov. Till de sekundära MRT-resultaten ingick det kumulativa antalet nya/expanderande T2-lesioner och kumulativa antalet uppladdande T1-viktade lesionerna. Båda dessa mättes vid 6 och 12 månader.

Totalt randomiserades 1 404 patienter i förhållandet 2:1 till att antingen få glatirameracetat 40 mg/ml (n = 943) eller placebo (n = 461). Båda behandlingsgrupperna var jämförbara när det gäller basdemografi, MS-egenskaper och MRT-parametrar. Median för patienternas skov var 2,0 under de två föregående åren.

Jämfört med placebo förekom det hos patienter som fick glatirameracetat 40 mg/ml tre veckor per vecka signifikanta och statistiska minskningar i de primära och sekundära effektmåtten som är i linje med behandlingsresultaten för glatirameracetat 20 mg/ml en gång per dag.

I följande tabell presenteras värdena för de primära och sekundära effektmåtten i intent-to-treat-populationen (ITT):

Effektmått	Korrigerad genomsnittlig uppskattning		p-värde
	glatirameracetat (40 mg/ml) (n = 943)	placebo (n = 461)	
Årligt antal exacerbationer (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absolut riskskillnad* (95 % konfidensintervall)	-0,174 [-0,2841– -0,0639]		
Nya/expanderande T2-lesioners kumulativa antal vid månad 6 och 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Förhållandet mellan antal** (95 % konfidensintervall)	0,653 [0,546–0,780]		
Det kumulativa antalet uppladdande T1-viktade bilder vid månad 6 och 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Förhållandet mellan antal** (95 % konfidensintervall)	0,552 [0,436–0,699]		

* Absolut riskskillnad är det justerade genomsnittliga årliga antalet exacerbationer (ARR) mellan patienterna som fått 40 mg glatirameracetat-behandlingen tre gånger per vecka och placebo.

** Förhållandet mellan antal för de patienter som fick 40 mg glatirameracetat-behandlingen tre gånger per vecka och placebo är förhållandet mellan de korrigerade medelvärdena.

Effekt och säkerhet för glatirameracetat 20 mg/ml (en gång dagligen) och glatirameracetat 40 mg/ml (tre gånger per vecka) har inte jämförts direkt i samma prövning.

Glatirameracetat 40 mg/ml: Ett av de experimentella effektmåtten i den placebokontrollerad 12-månadersprövningen (GALA) var den kumulativa andelen patienter hos vilka konstaterades symtom på progression av funktionsnedsättande symtom (CDP) på 3 månader. På tre månader upplevde 3 % av patienterna CDP som fått placebo och 3,5 % av de som fått glatirameracetat-behandling [oddskvot OR (95 % konfidensintervall): 1,182 (0,661–2,117), $p = 0,5726$]. I den ifrågavarande öppna förlängningsprövningen (som längst 7 år) fungerade tiden till 6 månaders CDP som ett experimentellt endpoint. Riskförhållandet (HR) [95 % konfidensintervall] i ITT-populationen var 0,892 [0,688–1,157] ($p = 0,3898$), då gruppen som hade inlett glatirameracetat-behandling tidigt jämfördes med de vars behandling inleddes först senare under prövningsperioden.

Det finns för närvarande inga bevis för användning av glatirameracetat hos patient med primär eller sekundär progressiv sjukdom.

Glatimyl är ett hybridläkemedel. Mer detaljerad information finns i produktkatalogen för MRI: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det har inte utförts några farmakokinetiska prövningar på patienter. *In vitro*-data och begränsade data från friska frivilliga visar att den aktiva substansen vid en subkutan injektion av glatirameracetat 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-kliniska 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 minst sex månader. I en två års studie på råttor såg man inga tecken på deposition av immunkomplex i njurens glomeruli.

Anafylaxi efter administration till överkänsliga 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 statistiskt signifikant reduktion av viktökning hos avkommor födda av rätthonor som behandlats under dräktighet och laktation vid subkutana doser ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 gånger högre än den maximala rekommenderade humana dagliga dosen för en vuxen som väger 60 kg baserat på mg/m²) jämfört med kontrollgruppen. Inga andra signifikanta effekter på avkommans tillväxt och beteendutveckling observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsprövningar saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackning. 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 högst en månad.

Om glatirameracetat i förfyllda sprutor inte har använts under denna en månadsperiod, 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 typ I-glas med fast nål endast för engångsbruk. Kolvpropp (typ I bromobutyl) placeras i cylindern som en förslutning och fungerar som en kolv vid injektion. Kolvens skaft är fast i gummiproppen. Nålen har ett nålskydd.

Mängden vätska i sprutan är 1,0 ml.

3 förfyllda sprutor

12 förfyllda sprutor

36 (3 x 12) 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

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34220

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 november 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 3 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2022