

## 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 mooliosuudet 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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

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 multippelistkleroosin (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

##### *Annostus*

Suosittelu 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.

##### *Pediatriset potilaat*

Lapset ja nuoret: lapsille ja nuorille ei ole tehty klinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. 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.

##### *Erityisryhmät*

##### Iäkkäät potilaat

Glatirameeriasetaattia ei ole erikseen tutkittu iäkkäillä potilailla.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

#### *Antotapa*

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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Glatirameeriasetaatti on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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.

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

Hoitavan lääkärin pitää selvittää potilaalle, että muutamia minuutteja glatirameeriasetaatti-injektion jälkeen saattaa ilmaantua reaktio, johon liittyy ainakin jokin seuraavista oireista: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, hengenahdistus, sydämentykytykset tai takykardia. Pääosa näistä reaktioista on lyhytkestoisia ja ne menevät spontaanisti ohi ilman mitään jälkiseurauksia. Jos havaitaan vakava häiritsevä vaikutus, 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.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on glatirameeriasetaattihoitoa 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

Tietoa glatirameeriasetaatin, sen metaboliittien tai vasta-aineiden erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla. Varovaisuutta on noudatettava, kun glatirameeriasetaattia annetaan imettävälle äidille. Suhteellinen riski ja hyöty äidille ja lapselle on otettava huomioon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 injektiokohdan 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 %). Yleisimmän raportoituden injektiokohdan reaktiot, joita glatirameeriasetaattia 20 mg/ml saaneet potilaat raportoivat lumehoitoa saaneita potilaita useammin, olivat eryteema, kipu, kyhmy, kutina, turvotus, tulehdus ja yliherkkyys.

Välittömänä injektion jälkeisenä reaktiona kuvattiin reaktio, johon liittyy ainakin yksi seuraavista oireista: vasodilataatio (punastuminen), rintakipu, dyspnea, sydämentykytykset tai takykardia. Tämä reaktio voi ilmetä muutamia minutteja glatirameeriasetaatti-injektion jälkeen. Vähintään kerran

ainakin yhden reaktion oireista raportoi 31 % potilaista, jotka saivat glatirameeriasetaattia ja 13 % potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin glatirameeriasetaattia 20 mg/ml saaneessa ryhmässä kuin lumeryhmässä, esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>
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 kystat ja polyypit)		ihon hyvänlaatuinen kasvain, kasvain	ihosyöpä
Veri ja imukudos		lymfadenopatia*	leukosytoosi, leukopenia, splenomegalia, trombosytopenia, lymfosyyttien epänormaali rakenne
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	
Umpieritys			struuma, hypertyreosii
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia, painonnousu*	alkoholi-intoleranssi, kihti, hyperlipidemia, hypernatremia, matala seerumin ferritiini
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus*, masennus	hermostuneisuus	epätavalliset unet, sekavuustila, euforinen mieliala, hallusinaatiot, vihamielisyys, mania, persoonallisuushäiriö, itsemurhayritys
Hermosto	päänsärky	makuaihimusten häiriöt, lisääntynyt lihaskäntäisyys, migreeni, puhehäiriöt, pyörtyminen, 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
Ruuan sulatuselimistö	pahoinvointi*	anorektaaliset häiriöt, ummetus, hammaskaries, dyspepsia, nielemishäiriö, ulosteinkontinenssi, oksentelu*	koliitti, koolonpolyyppi, enterokoliitti, röyhtäily, ruokatorven haavauma, parodontiitti, peräsuolen verenvuoto, sylkirauhasen liikakasvu
Maksa ja sappi		poikkeamat maksan toimintakokeissa	sappikivitauti, hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma*	mustelmat, liukahikoilu, 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
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			keskenmeno
Sukupuolielimet ja rinnat			rintojen turvotus, erektiohäiriöt, lantiopohjan laskeuma, priapismi, eturauhasen häiriöt, poikkeava PAPA-löydös, kivesten häiriöt, emättimen verenvuoto, vulvovaginaaliset häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia, rintakipu*, injektiokohdan reaktiot*§, kipu*	vilunväristykset*, kasvojen turvotus*, injektiokohdan atrofia ♣, paikallinen reaktio*, raajojen turvotus, turvotus, kuume	kysta, krapulaoireet, hypotermia, välitön 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.

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, joita havaittiin harvoin myös glatirameeriasetaattia 20 mg/ml saaneilla MS-tautia sairastavilla potilailla markkinoille tulon jälkeen, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, Muut immunostimulantit, ATC-koodi: LO3AX13

#### Vaikutusmekanismi

Glatirameeriasetaatin vaikutusmekanismia/vaikutusmekanismeja MS-tautiin ei täysin tunneta. Sen kuitenkin ajatellaan vaikuttavan modifioimalla immuuniprosesseja, joiden tällä hetkellä katsotaan olevan syynä MS-taudin patogeneesiin. Tätä hypoteesia tukevat kokeellisen autoimmuunienkefalomyeliitin (EAE) patogeneesin selvittämiseksi tehtyjen kokeiden tulokset. EAE on tila, joka on aiheutettu useille eläinlajeille immunoimalla eläin keskushermostoperäisellä, myeliinia sisältävällä materiaalilla. Tätä käytetään usein MS-taudin kokeellisena eläinmallina. Tutkimukset eläimillä sekä MS-potilailla viittaavat siihen, että glatirameeriasetaatin antamisen jälkeen sille spesifiset suppressori-T-solut indusoituvat ja aktivoituvat perifeerisesti.

#### *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-lesio magneettikuvauksissa edeltävien 12 kuukauden aikana.

Ensisijainen päätemuuttuja oli vahvistettujen relapsien kokonaismäärä. Toissijaisiin MRI-tuloksiin sisältyi uusien/laajenevien T2-lesiodien 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):

Päätemuuttuja	Korjattu keskiarvoestimaatti		p-arvo
	glatirameeriasetaatti (40 mg/ml) (n = 943)	lumelääke (n = 461)	
Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absoluuttinen riskiero* (95 %:n luottamusväli)	-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 luottamusväli)	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 luottamusväli)	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.

Glatirameeriasetaatilla ei tässä 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ole osoitettu olevan vaikutusta haitta-asteen etenemiseen tai relapsien kestoon.

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 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**

Prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen haittaan ihmisille perustuen farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, toistetun annoksen toksisuuteen, lisääntymistoksisuuteen, genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen niiden tietojen lisäksi, mitä on muissa valmisteyhteenvetöiden 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.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Jos esitäytettyjä ruiskuja ei voida säilyttää jääkaapissa, ne voidaan säilyttää yhden kerran 15 °C–25 °C: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. Kumitulppa (tyypin I bromobutyylä) on asetettu sylinteriin sulkijaksi ja toimii määntänä injektiossa. Männän varsi on kiinni kumitulpassa. Neulan päällä on neulansuojus.

Ruiskussa olevan nesteen määrä on 1,0 ml.

3 esitäytettyä ruiskua  
12 esitäytettyä ruiskua  
36 (3 x 12) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34220

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.11.2017