

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung (1 Fertigspritze) enthält 40 mg Glatirameracetat (1:9)\*, entsprechend 36 mg Glatiramer.

\* Glatirameracetat ist das Acetatsalz von synthetischen Polypeptiden, die vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthalten: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin. Die Spannen der Molarfraktionen betragen 0,129 – 0,153; 0,392 – 0,462; 0,086 – 0,100 bzw. 0,300 – 0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt im Bereich von 5.000 bis 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Zusammensetzung kann kein spezifisches Polypeptid charakterisiert werden, auch in Hinblick auf die Aminosäuresequenz, obwohl die endgültige Glatirameracetat-Zusammensetzung nicht vollkommen zufällig ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare Lösung

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 5,0 – 7,0 und eine Osmolarität von etwa 300 mOsmol/l.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Glatirameracetat AbZ* wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).

*Glatirameracetat AbZ* ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn der Behandlung mit *Glatirameracetat AbZ* sollte von einem Neurologen oder von einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 40 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als subkutane Injektion dreimal wöchentlich mit mindestens 48-stündigem Abstand.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erkenntnisse über die notwendige Behandlungsdauer des Patienten vor.

Die Entscheidung über eine Langzeitbehandlung ist vom behandelnden Arzt individuell zu treffen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es liegen keine speziellen Studien mit Glatirameracetat bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Ältere Patienten*

Es liegen keine speziellen Studien mit Glatirameracetat bei älteren Patienten vor.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



## Art der Anwendung

*Glatirameracetat AbZ* ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Die Patienten sind in die Technik der Selbstinjektion einzuweisen und bei der ersten Selbstinjektion und in den darauf folgenden 30 Minuten von medizinischem Fachpersonal zu überwachen.

Die Injektionsstelle ist bei jeder Injektion zu wechseln, um das Risiko möglicher Irritationen oder Schmerzen an der Injektionsstelle zu verringern. Mögliche Injektionsstellen für die Selbstinjektion sind: Bauch, Arme, Hüften oder Oberschenkel.

*Glatirameracetat AbZ* ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Für Patienten die ihre Injektion mit einer Injektionshilfe vornehmen möchten, ist die CSYNC-Vorrichtung erhältlich.

Die CSYNC-Vorrichtung ist ein Autoinjektor zur Verwendung mit *Glatirameracetat AbZ*-Fertigspritzen und wurde nicht mit anderen Fertigspritzen getestet. Die CSYNC-Vorrichtung sollte gemäß den Angaben des Herstellers der Vorrichtung verwendet werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Glatirameracetat AbZ* ist ausschließlich subkutan zu injizieren. *Glatirameracetat AbZ* darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Glatirameracetat kann Post-Injektions-Reaktionen sowie anaphylaktische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8):

### Post-Injektions-Reaktionen

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten aufklären, dass innerhalb von Minuten nach einer Injektion von Glatirameracetat Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten können: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Symptome sind von kurzer Dauer und gehen spontan ohne weitere Folgen zurück. Bei Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses muss der Patient die Anwendung von Glatirameracetat unverzüglich abbrechen und seinen behandelnden Arzt oder einen Notfallarzt benachrichtigen. Über die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der Arzt.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass für bestimmte Patientengruppen bezüglich dieser Reaktionen ein besonderes Risiko besteht. Trotzdem ist Vorsicht geboten, wenn Glatirameracetat bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen angewendet wird. Diese Patienten sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

### Anaphylaktische Reaktionen

Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf gemeldet. Einige Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen können mit Post-Injektions-Reaktionen überlappen.

Alle Patienten, die eine Behandlung mit Glatirameracetat AbZ erhalten, sowie deren Betreuungspersonen sind über die spezifischen Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen aufzuklären und anzuweisen, sich im Falle solcher Symptome unverzüglich an einen Notarzt zu wenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muss die Behandlung mit Glatirameracetat AbZ abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Unter der Langzeittherapie mit täglicher Gabe von Glatirameracetat wurden in den Seren der Patienten Antikörper gegen Glatirameracetat gefunden. Diese erreichten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3 - 4 Monaten ihre maximale Konzentration und nahmen danach bis zu einer Konzentration wieder ab, die geringfügig höher war als die Ausgangskonzentration.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Antikörper gegen Glatirameracetat neutralisierend wirken oder die klinische Wirksamkeit von Glatirameracetat beeinflussen könnten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Glatirameracetat die Nierenfunktion überwacht werden. Obwohl es keine Hinweise auf eine Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli von Patienten gibt, kann diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden.

Es wurden seltene Fälle eines schweren Leberschadens (einschließlich Hepatitis mit Ikterus, Leberversagen und in Einzelfällen Lebertransplantation) berichtet. Leberschäden traten Tage bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit Glatirameracetat auf. Die meisten Fälle von schwerer Leberschädigung klangen mit dem Absetzen der Behandlung ab. In einigen Fällen traten diese Reaktionen bei den folgenden Begleitumständen auf: übermäßiger Alkoholkonsum, bestehender oder anamnestisch bekannter Leberschaden sowie Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Medikamenten. Die Patienten sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden und angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Leberschädigung sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei einem klinisch bedeutsamen Leberschaden ist ein Absetzen von Glatirameracetat in Betracht zu ziehen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Glatirameracetat und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht.

Beobachtungen aus vorliegenden klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung deuten nicht auf bedeutsame Wechselwirkungen zwischen Glatirameracetat und häufig bei MS-Patienten angewendeten Therapien hin, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden über bis zu 28 Tage.

*In-vitro*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Glatirameracetat in starkem Maße an Plasmaproteine gebunden ist. Jedoch wird Glatirameracetat nicht durch Phenytoin oder Carbamazepin aus der Bindung an Plasmaproteine verdrängt und verdrängt selbst diese Substanzen nicht. Da Glatirameracetat trotzdem theoretisch das Potenzial besitzt, die Verteilung von proteingebundenen Substanzen zu beeinflussen, ist die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel sorgfältig zu überwachen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 – 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Falls notwendig kann eine Anwendung von *Glatirameracetat AbZ* während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

### Stillzeit

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die geringe orale Resorption legen nahe, dass die Exposition von Neugeborenen/Kindern gegenüber Glatirameracetat über die Muttermilch vernachlässigbar ist. Eine nicht-interventionelle retrospektive Studie, bei der 60 gestillte Kinder, deren Mütter Glatirameracetat erhalten hatten, mit 60 gestillten Kindern, deren Mütter keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten, verglichen wurden, und begrenzte Erfahrungen am Menschen nach Markteinführung zeigten keine negativen Effekte von Glatirameracetat.

*Glatirameracetat AbZ* kann während der Stillzeit angewendet werden.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten zu Glatirameracetat wurden überwiegend mit Glatirameracetat 20 mg/ml als einmal tägliche subkutane Injektion ermittelt. In diesem Abschnitt werden die gesammelten Sicherheitsdaten aus vier placebokontrollierten Studien mit Glatirameracetat 20 mg/ml einmal täglich und einer placebokontrollierten Studie mit Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich dargelegt.

Ein direkter Vergleich der Sicherheit von Glatirameracetat 20 mg/ml (einmal täglich) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich) in der gleichen Studie wurde nicht durchgeführt.

### Glatirameracetat 20 mg/ml (einmal täglich)

In allen klinischen Studien mit Glatirameracetat 20 mg/ml wurden als häufigste Nebenwirkungen Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet und von der Mehrheit der Patienten, die Glatirameracetat erhielten, berichtet. In kontrollierten Studien war die Zahl der Patienten, die von diesen Reaktionen mindestens einmal berichteten, in der Gruppe, die mit Glatirameracetat 20 mg/ml behandelt wurde (70 %), höher als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle, die von Patienten unter Glatirameracetat 20 mg/ml häufiger berichtet wurden als von Patienten unter Placebo, gehören: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entzündung und Überempfindlichkeit.

Als unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde eine Reaktion in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Symptome beschrieben: Gefäßerweiterung (Hautrötung), Brustschmerz, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4). Diese Reaktion kann innerhalb von Minuten nach einer Injektion von Glatirameracetat auftreten. Über mindestens ein Symptom der unmittelbaren Post-Injektions-Reaktion wurde

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

wenigstens einmal von 31 % der Patienten, die mit Glatirameracetat 20 mg/ml behandelt wurden, gegenüber 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

In der folgenden Tabelle sind die aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen ermittelten Nebenwirkungen aufgeführt. Die aus klinischen Studien bezogenen Daten wurden erhoben aus vier grundlegenden, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien, in denen insgesamt 512 Patienten mit Glatirameracetat 20 mg/Tag und 509 Patienten mit Placebo bis zu 36 Monate behandelt wurden. In drei Studien zur schubförmig remittierenden MS („relapsing remitting multiple sclerosis“, RRMS) wurden insgesamt 269 Patienten mit Glatirameracetat 20 mg/Tag und 271 Patienten mit Placebo bis zu 35 Monate behandelt. Die vierte Studie bei Patienten mit einer ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, schloss 243 mit Glatirameracetat 20 mg/Tag behandelte Patienten und 238 mit Placebo behandelte Patienten ein, die bis zu 36 Monate behandelt wurden.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektionen, Influenza	Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina*	Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis		
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		benignes Haut-Neoplasma, Neoplasma	Hautkrebs		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Lymphadenopathie*	Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktionen		
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			Struma, Hyperthyreose		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Anorexie, Gewichtszunahme*	Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Angst*, Depression	Nervosität	abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstörung, Suizidversuch		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstörungen, Synkope, Tremor*	Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störungen, Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Störungen, Myoklonus,		

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

			Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstörungen		
Augenerkrankungen		Diplopie, Funktionsstörungen der Augen*	Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Funktionsstörungen der Ohren			
Herzerkrankungen		Palpitationen*, Tachykardie*	Extrasystolen, Sinusbradykardie, paroxysmale Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation*		Krampfadern		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe*	Husten, saisonale Rhinitis	Apnoe, Nasenbluten, Hyperventilation, Laryngospasmus, Funktionsstörungen der Lunge, Gefühl des Erstickens		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	anorektale Funktionsstörungen, Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen*	Kolitis, Dickdarpolyphen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung der Speicheldrüse		
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie	Toxische Hepatitis, Leberschaden	Leberversagen <sup>#</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash*	Ekchymose, Hyperhidrose, Pruritus, Störungen der Haut*, Urtikaria	Angioödem, Kontaktdermatitis, Erythema nodosum, Hautknötchen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen*	Nackenschmerzen	Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustschwellung, Erektionsstörung, Beckenvorfall, Priapismus, Funktionsstörungen der Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Störungen der Testis,		

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

			Vaginalblutung, Störungen der Vulva und der Vagina		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie, Brustschmerzen*, Reaktionen an der Injektionsstelle* <sup>§</sup> , Schmerz*	Schüttelfrost*, Gesichtsödem*, Atrophie an der Injektionsstelle <sup>∞</sup> , lokale Reaktionen*, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie	Zyste, Katergefühl, allgemeine Unterküh- lung, unmittelbare Post-Injektions-Reak- tion, Entzündung, Nekrose an der Injektionsstelle, Schleimhautstörungen		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Post-Impfungs- Syndrom		

\* Mehr als 2 % (>2/100) häufigeres Auftreten in der mit Glatirameracetat behandelten Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Bei Nebenwirkungen ohne das Zeichen \* beträgt der Unterschied zwischen beiden Gruppen 2 % oder weniger.

<sup>§</sup> Der Begriff „Reaktionen an der Injektionsstelle“ (verschiedene Arten) umfasst alle Nebenwirkungen, die an der Injektionsstelle auftreten können, mit Ausnahme von Atrophie sowie Nekrose an der Injektionsstelle, die in der Tabelle separat aufgeführt sind.

<sup>∞</sup> Einschließlich lokalisierter Lipodystrophie an den Injektionsstellen.

<sup>#</sup> Es wurden wenige Fälle mit Lebertransplantation gemeldet.

In der oben erwähnten vierten Studie folgte dem placebo-kontrollierten Zeitraum eine offene Behandlungsphase (siehe Abschnitt 5.1). Es wurde keine Veränderung im bekannten Risikoprofil von Glatirameracetat 20 mg/ml während dem offenen Folgezeitraum von bis zu 5 Jahren beobachtet.

## Glatirameracetat 40 mg/ml (dreimal wöchentlich)

Die Sicherheit von Glatirameracetat 40 mg/ml wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit schubförmig remittierender MS an insgesamt 943 Patienten, die 12 Monate lang dreimal wöchentlich Glatirameracetat 40 mg/ml erhielten, und 461 Patienten, die Placebo erhielten, untersucht.

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die bei dreimal wöchentlich mit Glatirameracetat 40 mg/ml behandelten Patienten beobachtet wurden, die gleichen wie die bereits bekannten und ausgewiesenen Nebenwirkungen von täglich angewendetem Glatirameracetat 20 mg/ml. Insbesondere wurden Reaktionen an der Injektionsstelle und unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen für Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich seltener berichtet als für Glatirameracetat 20 mg/ml einmal täglich (35,5 % vs. 70 % für Reaktionen an der Injektionsstelle und 7,8 % vs. 31 % für unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 36 % der mit Glatirameracetat 40 mg/ml behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen wurden von 8 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml und 2 % der Patienten unter Placebo berichtet.

Es wurden einige spezifische Nebenwirkungen beobachtet:

- Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).
- Es wurden keine Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet.
- Hauterythem und Schmerzen in Extremitäten, die für Glatirameracetat 20 mg/ml nicht ausgewiesen sind, wurden von 2,1 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml berichtet (häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).
- Arzneimittelbedingte Leberschäden und toxische Hepatitis wurden von jeweils einem Patienten (0,1 %) unter Glatirameracetat 40 mg/ml berichtet (gelegentlich:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Einige Fälle einer Überdosierung von Glatirameracetat (bis zu 300 mg Glatirameracetat) wurden berichtet. In diesen Fällen traten keine anderen als die in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen auf.

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind die Patienten zu überwachen und gegebenenfalls ist eine entsprechende symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere Immunstimulanzien

ATC-Code: L03AX13

### Wirkmechanismus

Der Mechanismus, durch den Glatirameracetat seine therapeutische Wirkung bei schubförmig verlaufenden Formen der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, es könnte jedoch eine Modulation von Immunprozessen beteiligt sein. Tierexperimentelle Studien und Studien an MS-Patienten legen nahe, dass Glatirameracetat auf die Zellen der angeborenen Immunantwort wirkt, u. a. Monozyten, dendritische Zellen und B-Zellen, die wiederum adaptive Funktionen von B- und T-Zellen modulieren, welche die Sekretion von antiinflammatorischen und regulatorischen Zytokinen auslösen. Ob die therapeutische Wirkung durch die vorstehend beschriebenen zellulären Effekte vermittelt wird, ist nicht bekannt, da die Pathophysiologie von MS nur teilweise aufgeklärt ist.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Schubförmig remittierende Multiple Sklerose*

Eine 12-monatige placebokontrollierte Studie belegt die Wirksamkeit der dreimal wöchentlichen subkutanen Anwendung von Glatirameracetat 40 mg/ml bei der Senkung der Schubhäufigkeit.

In der pivotalen klinischen Studie war die schubförmig remittierende Multiple Sklerose charakterisiert durch entweder mindestens einen dokumentierten Schub in den letzten 12 Monaten, mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten 24 Monaten oder einen dokumentierten Schub vor 12 bis 24 Monaten mit mindestens einer dokumentierten T1-Gadolinium-anreichernden Läsion bei einer in den letzten 12 Monaten durchgeführten magnetresonanztomographischen Untersuchung.

Primärer Ergebnisparameter war die Gesamtanzahl an bestätigten Schüben. Sekundäre MRT-Ergebnisse waren die kumulative Anzahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen und die kumulative Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Aufnahmen, jeweils bestimmt in den Monaten 6 und 12.

Insgesamt 1404 Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Glatirameracetat 40 mg/ml (n = 943) oder Placebo (n = 461) zugeordnet. Beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Ausgangsmerkmale mit den Krankheitsmerkmalen der MS und den Magnetresonanztomografie(MRT)-Parametern vergleichbar. In den 2 Jahren vor dem Screening erlitten die Patienten im Median 2,0 Schübe.

Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten, die dreimal wöchentlich Glatirameracetat 40 mg/ml erhielten, relevante und statistisch signifikante Reduktionen bei den primären und sekundären Ergebnisparametern, was mit dem Behandlungseffekt von einmal täglich angewendetem Glatirameracetat 20 mg/ml übereinstimmt.

In der nachstehenden Tabelle sind die Werte für die primären und sekundären Ergebnisparameter der Intention-to-Treat-Population aufgeführt.

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Ergebnisparameter	Adjustierte mittlere Schätzungen		p-Wert
	Glatirameracetat (40 mg/ml) (n = 943)	Placebo (n = 461)	
Annualisierte Schubrate (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Absolute Risikodifferenz* (95%-Konfidenzintervall)	-0,174 [-0,2841 bis -0,0639]		
Kumulative Anzahl neuer/vergrößerter T2-Läsionen in den Monaten 6 und 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Rate Ratio** (95%-Konfidenzintervall)	0,653 [0,546 bis 0,780]		
Kumulative Anzahl an anreichernden Läsionen auf T1-gewichteten Aufnahmen in den Monaten 6 und 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Rate Ratio** (95%-Konfidenzintervall)	0,552 [0,436 bis 0,699]		

\* Absolute Risikodifferenz ist definiert als Differenz zwischen der adjustierten mittleren ARR von GA 40 mg dreimal wöchentlich und der adjustierten mittleren ARR von Placebo.

\*\* Rate Ratio ist definiert als das Verhältnis der adjustierten mittleren Raten von GA 40 mg dreimal wöchentlich und Placebo.

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glatirameracetat 20 mg/ml (einmal täglich) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich) in der gleichen Studie wurde nicht durchgeführt.

Glatirameracetat 40 mg/ml: Der Anteil von Patienten mit einer nach 3 Monaten bestätigten Progression von Behinderungen war ein exploratorischer Endpunkt in einer 12-monatigen placebokontrollierten Studie (GALA). Zu einer bestätigten Progression von Behinderungen nach 3 Monaten kam es bei 3 % der Patienten in der Placebogruppe und bei 3,5 % der mit Glatirameracetat behandelten Patienten (Odds Ratio, OR [95%-KI]: 1,182 [0,661, 2,117] [p-Wert = 0,5726]). Einschließlich der offenen Verlängerung der Studie (bis zu 7 Jahre) war die Zeit bis zur bestätigten Progression von Behinderungen nach 6 Monaten ein exploratorischer Endpunkt. Die Hazard Ratio (HR) [95%-KI] für die Intent-to-treat-Kohorte zum Vergleich der Gruppe, die frühzeitig eine Behandlung mit Glatirameracetat begann, mit der Gruppe mit einem verzögerten Behandlungsbeginn betrug 0,892 [0,688, 1,157] (p-Wert = 0,3898).

Der Nutzen von Glatirameracetat bei Patienten mit primär oder sekundär progredienter Erkrankung wurde bislang noch nicht nachgewiesen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien an Patienten durchgeführt. *In-vitro*-Daten und begrenzte Daten von gesunden Probanden zeigen, dass subkutan angewendetes Glatirameracetat leicht resorbiert wird. Der überwiegende Teil der Dosis wird bereits im subkutanen Gewebe schnell in kleinere Fragmente abgebaut.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführt sind. Aufgrund fehlender pharmakokinetischer Daten am Menschen können keine Aussagen über die Expositionsmargen zwischen Mensch und Tier getroffen werden.

Von einigen wenigen Ratten und Affen, die über mindestens 6 Monate behandelt worden waren, liegen Berichte über Immunkomplexablagerungen in den Glomeruli der Nieren vor. In einer 2-Jahres-Studie an Ratten wurden keinerlei Hinweise auf eine glomeruläre Ablagerung von Immunkomplexen gefunden.

Bei sensibilisierten Tieren (Meerschweinchen oder Mäuse) wurde nach Verabreichung von Glatirameracetat über anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

Nach wiederholter Verabreichung bei Tieren wurden häufig toxische Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Bei Ratten wurde eine leichte, aber im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante Verminderung der Körpergewichtszunahme von Nachkommen beobachtet, deren Mütter während der Trächtigkeit und der gesamten Laktation mit subkutanen Dosen von  $\geq 6$  mg/kg/Tag behandelt wurden (das 2,83-Fache der maximal empfohlenen täglichen Humandosis für einen 60 kg schweren Erwachsenen auf Basis von  $\text{mg/m}^2$ ). Es wurden keine anderen bedeutsamen Wirkungen auf das Wachstum und die Verhaltensentwicklung der Nachkommen festgestellt.



# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Ist eine Lagerung im Kühlschrank nicht möglich, können die Fertigspritzen einmalig bis zu einem Monat zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahrt werden.

Wenn die Fertigspritzen nicht innerhalb eines Monats angewendet wurden und sich noch in der Originalverpackung befinden, müssen sie wieder im Kühlschrank gelagert werden (2 °C - 8 °C).

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze bestehend aus einem Spritzenzylinder aus farblosem Typ-I-Glas mit aufgesteckter Kanüle, einer blauen Kolbenstange aus Polypropylen (alternativ Polystyrol), einem Kolbenstopfen aus Synthesekautschuk und einem Kanülenschutz.

Jede Fertigspritze ist einzeln in einer Blisterpackung aus PVC verpackt.

*Glatirameracetat AbZ* ist erhältlich in Packungen mit 3 oder 12 Fertigspritzen mit 1 ml Injektionslösung oder in einer Bündelpackung mit 36 (3 Packungen mit 12) Fertigspritzen mit 1 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2201435.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2023

# Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



## 10. STAND DER INFORMATION

September 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig