

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung (1 Fertigspritze) enthält 20 mg Glatirameracetat (1:9)*, entsprechend 18 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 265 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 20 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als einmal tägliche subkutane Injektion.

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. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.

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.

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.

Über Konvulsionen und/oder anaphylaktoide oder allergische Reaktionen wurde selten berichtet.

In seltenen Fällen kann es zu ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Anaphylaxie oder Urtikaria) kommen.

Bei schwerwiegenden Reaktionen ist eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Behandlung mit *Glatirameracetat AbZ* abzubrechen.

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 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.

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

In allen klinischen Studien 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 behandelt wurde (70 %), höher als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle in klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung gehören: Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Ödem, Entzündung, Überempfindlichkeit und seltene Fälle von Lipodystrophie und Hautnekrose.

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 wenigstens einmal von 31 % der Patienten, die mit Glatirameracetat 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 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 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 behandelte Patienten und 238 mit Placebo behandelte Patienten ein, die bis zu 36 Monate behandelt wurden.

Glatiramacetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen, Influenza	Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Zahnabszess, Candida-Mykose der Vagina*	Abszess, Zellulitis, Furunkel, Herpes zoster, Pyelonephritis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		benignes Haut-Neoplasma, Neoplasma	Hautkrebs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphadenopathie*	Leukozytose, Leukopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie, abnorme Lymphozyten-Morphologie		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Endokrine Erkrankungen			Struma, Hyperthyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Gewichtszunahme*	Alkohol-Intoleranz, Gicht, Hyperlipidämie, erhöhtes Blutnatrium, verringertes Serumferritin		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst*, Depression	Nervosität	abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeitsstörung, Suizidversuch		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstörungen, Synkope, Tremor*	Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störungen, Konvulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dystonie, motorische Störungen, Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystagmus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichtsfeldstörungen		
Augenerkrankungen		Diplopie, Funktionsstörungen der Augen*	Katarakt, Schädigung der Hornhaut, Trockenes Auge, Augenblutung, Ptosis, Mydriasis, Optikusatrophie		

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

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		abnormer Leberfunktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie	Toxische Hepatitis, Leberschaden	Leberversagen [#]
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, Vaginalblutung, Störungen der Vulva und der Vagina		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Astenie, Brustschmerzen*, Reaktionen an der Injektionsstelle* [§] , Schmerz*	Schüttelfrost*, Gesichtssödem*, Atrophie an der Injektionsstelle, lokale Reaktionen*, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie	Zyste, Katergefühl, allgemeine Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an der Injektionsstelle, Schleimhautstörungen		

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			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.

§ 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.

◇ Einschließlich lokalisierter Lipodystrophie an den Injektionsstellen.

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 während dem offenen Folgezeitraum von bis zu 5 Jahren beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungsberichte stammen von MS-Patienten, die in unkontrollierten Studien mit Glatirameracetat behandelt wurden, und aus Erfahrungen mit Glatirameracetat nach der Markteinführung: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich seltener Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen, $\geq 1/10.000$ und $<1/1.000$).

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 anzuzeigen.

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:

Insgesamt wurden 269 Patienten in drei kontrollierten Studien mit Glatirameracetat behandelt. Bei der ersten handelte es sich um eine Studie über zwei Jahre mit 50 Patienten (Glatirameracetat n = 25, Placebo n = 25), bei denen gemäß den damals gültigen Standardkriterien eine schubförmig remittierende MS diagnostiziert wurde und die in den letzten beiden Jahren mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen hatten. Die zweite Studie mit denselben Einschlusskriterien schloss 251 Patienten ein, die bis zu 35 Monate behandelt wurden (Glatirameracetat n = 125, Placebo n = 126). Die dritte Studie, eine Studie über 9 Monate, umfasste 239 Patienten (Glatirameracetat n = 119, Placebo n = 120).

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



Die Einschlusskriterien dieser Studie waren ähnlich zu denen der ersten und zweiten Studie, bei diesen Patienten konnte zusätzlich mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion bei der Magnetresonanztomografie (MRT) beim Screening nachgewiesen werden.

Bei MS-Patienten, die in klinischen Studien Glatirameracetat erhielten, wurde eine signifikante Reduktion der Anzahl der Schübe im Vergleich zu Placebo beobachtet.

In der größten kontrollierten Studie wurde die Schubrate um 32 % reduziert, von 1,98 unter Placebo auf 1,34 unter Glatirameracetat.

Langzeitdaten über bis zu 12 Jahre liegen von 103 mit Glatirameracetat behandelten Patienten vor.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich Glatirameracetat gegenüber Placebo günstig auf die kernspintomografischen (MRT) Parameter der schubförmig remittierenden MS auswirkt.

Glatirameracetat 20 mg/ml: In der kontrollierten Studie 9001/9001E, in die 251 Patienten aufgenommen und bis zu 35 Monate lang nachbeobachtet wurden (einschließlich einer verblindeten Verlängerungsphase 9001E zur Studie 9001), betrug der kumulative Prozentsatz an Patienten, bei denen es nach 3 Monaten zu einer bestätigten Progression von Behinderungen gekommen war, 29,4 % in der Placebogruppe und 23,2 % bei den mit Glatirameracetat behandelten Patienten (p-Wert = 0,199).

Es ist nicht nachgewiesen, dass die Behandlung mit Glatirameracetat die Dauer oder den Schweregrad eines Schubes beeinflusst.

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

Einmaliges auf eine Multiple Sklerose hinweisendes Ereignis:

Eine placebo-kontrollierte Studie schloss 481 Patienten (Glatirameracetat n = 243, Placebo n = 238) mit einem einzelnen, klar definierten, monofokalen neurologischen Ereignis und einem MRT-Befund ein, der stark auf eine MS hindeutete (mindestens zwei zerebrale Läsionen im T2-gewichteten MRT mit einem Durchmesser über 6 mm). Jede andere Erkrankung, auf die die Symptome des Patienten hinweisen konnten, musste ausgeschlossen sein. Dem placebo-kontrollierten Zeitraum folgte eine offene Behandlung: Patienten, die entweder MS-Symptome präsentierten oder für drei Jahre asymptomatisch waren, was auch immer zuerst auftrat, wurden für eine aktive Arzneimittelbehandlung in einer offenen Behandlungsphase über einen weiteren Zeitraum von zwei Jahren, aber höchstens für eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 5 Jahren, bestimmt.

Von den anfangs 243 randomisierten Patienten für Glatirameracetat setzten 198 die Glatirameracetat-Behandlung in der offenen Phase fort. Von den anfangs 283 randomisierten Patienten für Placebo wechselten 211 zur Glatirameracetat-Behandlung.

Während der bis zu dreijährigen placebo-kontrollierten Phase verzögerte Glatirameracetat die Progression vom ersten klinischen Ereignis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose (CDMS) gemäß der Poser-Kriterien in statistisch signifikanter und klinisch relevanter Weise, entsprechend einer Risikoreduktion um 45 % (Hazard Ratio = 0,55; 95 % Konfidenzintervall [0,40; 0,77], p-Wert = 0,0005). Der Anteil an Patienten, der eine klinisch gesicherte MS entwickelte, betrug 43 % in der Placebo-Gruppe und 25 % in der Glatirameracetat-Gruppe.

Der positive Effekt von Glatirameracetat im Vergleich zu Placebo wurde auch in zwei sekundären MRT-Endpunkten gezeigt: Anzahl an neuen T2-Läsionen und Volumen der T2-Läsionen.

Bei Patienten mit unterschiedlichen Ausgangssymptomen wurden *Post-hoc*-Subgruppen-Analysen durchgeführt, die dazu dienen sollten, eine Population mit einem hohen Risiko für einen zweiten Schub zu identifizieren. Bei Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn im MRT-Befund mindestens eine T1-Gadolinium-anreichernde Läsion und 9 oder mehr T2-Läsionen aufwiesen, betrug das Risiko, in 2,4 Jahren eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, 50 % unter Placebo und 28 % unter Glatirameracetat. Bei Patienten mit 9 oder mehr T2-Läsionen vor Behandlungsbeginn entwickelte sich in 2,4 Jahren bei 45 % der Placebo-Patienten eine klinisch gesicherte MS verglichen mit 26 % unter Glatirameracetat. Der Einfluss einer frühen Behandlung mit Glatirameracetat auf die Langzeitentwicklung der Krankheit ist jedoch auch bei diesen Hochrisiko-Untergruppen unbekannt, da die Studie hauptsächlich darauf ausgelegt war, die Zeitspanne bis zum zweiten Ereignis zu ermitteln. Auf jeden Fall sollte die Behandlung nur für Hochrisikopatienten in Betracht gezogen werden.

Die in der placebo-kontrollierten Phase gezeigte Wirkung wurde im langfristigen Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren aufrechterhalten. Der Zeitverlauf vom ersten klinischen Ereignis zur CDMS wurde durch eine frühe Glatirameracetat-Behandlung im Vergleich zu einer verzögerten Behandlung verlängert, was sich in einer 41%igen Risikosenkung einer früheren gegen eine spätere Behandlung (Risikoquotient = 0,59; 95 % CI [0,44; 0,80], p-Wert=0,0005) widerspiegelt. Das Verhältnis der Testpersonen, die Fortschritte machten, war in der Gruppe mit verzögertem Start höher (49,6 %) als in der Gruppe mit frühem Start (32,9 %).

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

AbZ
P h a r m a

Eine gleich bleibende Wirkung zugunsten einer frühen Behandlung gegenüber einer verzögerten Behandlung im Zeitverlauf hat sich bei der aufs Jahr umgerechneten Anzahl von Läsionen, bei neuen T1-Gadolinium-anreichernden Läsionen (reduziert um 54 %; $p < 0,0001$), neuen T2-Läsionen (reduziert um 42 %; $p < 0,0001$) und neuen T1-hypointensen Läsionen (reduziert um 52 %; $p < 0,0001$) über den gesamten Studienzeitraum gezeigt.

Ein Reduzierungseffekt zugunsten des frühen Behandlungsbeginns versus späterem Behandlungsbeginn wurde auch bei der Gesamtzahl von neuen T1-Gadolinium-anreichernden Läsionen (reduziert um 46 %; $p = 0,001$), im T1-Gadolinium-anreichernden Läsionsvolumen (eine Mittelwertdifferenz von -0,06 ml; $p < 0,001$) und bei der Gesamtzahl von neuen T1-hypointensen Läsionen (reduziert um 46 %; $p < 0,001$) über den gesamten Studienzeitraum gemessen, beobachtet.

Es wurden über 5 Jahre hinweg keine nennenswerten Unterschiede, weder für das hypointense T1-Läsionsvolumen noch für die Hirnatrophie, zwischen den frühen Start- und den verzögerten Startgruppen beobachtet. Die Analyse der Hirnatrophie zeigte jedoch am letzten beobachteten Wert

(angepasst an die Behandlungsdauer) einen Rückgang zugunsten einer frühen Behandlung mit Glatirameracetat (die prozentuale Mittelwertdifferenz bei der Veränderung des Hirnvolumens war 0,28 %; $p = 0,0209$).

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 ≥ 6 mg/kg/Tag behandelt wurden (das 2,83-Fache der maximal empfohlenen täglichen Humandosis für einen 60 kg schweren Erwachsenen auf Basis von mg/m^2). Es wurden keine anderen bedeutsamen Wirkungen auf das Wachstum und die Verhaltensentwicklung der Nachkommen festgestellt.

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.

Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze



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 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 7, 28, 30 oder 90 Fertigspritzen mit 1 ml Injektionslösung oder in einer Bündelpackung mit 90 (3 Packungen mit je 30) 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

2201434.00.00

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

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig