

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CLIFT 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung (1 Fertigspritze) enthält 20 mg Glatirameracetat*, 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 jeweils 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 vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die endgültige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht vollkommen zufällig.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelb/bräunliche Lösung.

Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 5,5–7,0 und eine Osmolarität von etwa 265 mOsmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung von rezidivierenden Formen der Multiplen Sklerose (MS) (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen zur Patientengruppe, bei der die Wirksamkeit belegt wurde).

Glatirameracetat ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Therapie mit Glatirameracetat 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.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine speziellen Studien mit Glatirameracetat bei Patienten mit einge-

schränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung

CLIFT 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 sind: Bauch, Arme, Hüften und Oberschenkel.

Für Patienten die ihre Injektion mit einer Injektionshilfe vornehmen möchten, ist der MyJECT-Autoinjektor erhältlich. MyJECT ist ein Autoinjektor zur Verwendung mit CLIFT-Fertigspritzen und wurde nicht mit anderen Fertigspritzen getestet. Der MyJECT-Autoinjektor sollte gemäß den Angaben des Herstellers der Injektionshilfe verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Glatirameracetat ist in den folgenden Situationen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Patienten sind vom Arzt aufzuklären, dass innerhalb von Minuten nach einer Injektion von Glatirameracetat Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten können: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Reaktionen sind von kurzer Dauer und gehen spontan, ohne weitere Folgen zurück. Tritt eine schwere unerwünschte Reaktion auf, muss der Patient die Anwendung von Glatirameracetat umgehend abbrechen und den behandelnden Arzt oder einen Notarzt verständigen. Über

die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der betreffende Arzt.

Es gibt keine Hinweise darauf, 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 anaphylaktische oder allergische Reaktionen wurde selten berichtet.

Selten können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Anaphylaxie oder Urtikaria) auftreten. In schweren Fällen ist eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Behandlung mit Glatirameracetat 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 die Antikörper gegen Glatirameracetat neutralisierend wirken oder dass deren Bildung die klinische Wirksamkeit von Glatirameracetat beeinflussen könnte.

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 beim Menschen 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 bisher nicht systematisch untersucht.

Beobachtungen aus vorhandenen klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung deuten nicht auf signifikante

Wechselwirkungen zwischen Glatirameracetat und häufig angewendeten Therapien bei MS-Patienten, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden für eine Dauer von bis zu 28 Tagen, hin.

In-vitro-Untersuchungen deuten an, dass Glatirameracetat in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird. 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 hat, die Verteilung von proteingebundenen Substanzen zu beeinflussen, ist die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel sorgfältig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aktuelle Daten an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Glatirameracetat hin. Bislang liegen keine relevanten epidemiologischen Daten vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Glatirameracetat während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, dass der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt.

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.

CLIFT 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. Sie traten bei der Mehrheit der Patienten auf, die Glatirameracetat erhielten. In kontrollierten Studien war die Zahl der Patienten, die von diesen Reaktionen mindestens einmal betroffen waren, in der Gruppe, die mit Glatirameracetat behandelt wurde, höher (70 %) als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Die häufigsten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, über die in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden, waren: 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 (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen 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 mindestens einmal von 31 % der mit Glatirameracetat behandelten Patienten gegenüber 13 % der Patienten, die ein Placebo erhielten, berichtet.

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

In der oben erwähnten vierten Studie folgte auf einen placebokontrollierten Zeitraum eine offene Behandlungsphase (siehe Abschnitt 5.1). Während des offenen Follow-up

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion, 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		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen	Angst*, Depression	Nervosität	abnorme Träume, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Feindseligkeit, Manie, Persönlichkeits- störung, Suizidversuch		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, erhöhter Muskeltonus, Migräne, Sprachstörungen, Synkope, Tremor*	Karpaltunnelsyn- drom, kognitive Stö- rungen, Konvulsion, Dysgraphie, Dys- lexie, Dystonie, mo- torische Störungen, Myoklonus, Neuritis, neuromuskuläre Blockade, Nystag- mus, Lähmung, Peroneuslähmung, Stupor, Gesichts- feldstörungen		
Augenerkrankungen		Diplopie, Funktions- störungen der Augen*	Katarakt, Schädi- gung 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 Funkti- onsstörungen, Obstipation, Zahnkaries, Dyspepsie, Dysphagie, Darminkontinenz, Erbrechen*	Kolitis, Dickdamp- polypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösopha- geales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergröße- rung der Speichel- drüse		
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leber- funktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie	Toxische Hepatitis, Leberschaden	Leberversagen [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash*	Ekchymose, Hyper- hidrose, Pruritus, Störungen der Haut*, Urtikaria	Angioödem, Kon- taktdermatitis, Ery- thema nodosum, Hautknötchen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen*	Nackenschmerzen	Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegs- erkrankungen, Harnanomalie		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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	Asthenie, Brustschmerzen*, Reaktionen an der Injektionsstelle* [§] , Schmerz*	Schüttelfrost*, Gesichtsödem*, Atrophie an der Injektionsstelle*, lokale Reaktionen*, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie	Zyste, Katergefühl, allgemeine Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektions-Reaktion, Entzündung, Nekrose an der Injektionsstelle, Schleimhautstörungen		
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, 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.

von bis zu 5 Jahren wurde keine Veränderung des bekannten Risikoprofils von Glatirameracetat beobachtet.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung und in nicht-kontrollierten klinischen Studien bei MS-Patienten, die mit Glatirameracetat behandelt wurden, beobachtet: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich seltener Fälle von Anaphylaxie, > 1/10.000, < 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

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung von Glatirameracetat (bis zu 300 mg) berichtet. In diesen Fällen traten keine anderen als die in Abschnitt 4.8 erwähnten 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 (RRMS):

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 vorangegangenen beiden Jahren mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen (Verschlechterungen) hatten. An der zweiten Studie mit denselben Einschlusskriterien nahmen 251 Patienten teil, die bis zu 35 Monate behandelt wurden (Glatirameracetat n = 125, Placebo n = 126). Die dritte Studie mit einer Dauer von 9 Monaten umfasste 239 Patienten (Glatirameracetat n = 119, Placebo n = 120). Die Einschlusskriterien dieser Studie waren ähnlich denen der ersten und zweiten Studie. Als zusätzliches Einschlusskriterium mussten die Patienten beim Screening mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion im MRT aufweisen.

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 % von 1,98 unter Placebo auf 1,34 unter Glatirameracetat reduziert.

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 hatte jedoch keinen günstigen Einfluss auf die Progression von Behinderungen bei Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS.

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 gibt keinen Hinweis darauf, 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.

Einzelnes auf eine Multiple Sklerose hinweisendes Ereignis:

Eine placebokontrollierte Studie umfasste 481 Patienten (Glatirameracetat n = 243, Placebo n = 238) mit einem einzelnen, klar definierten, monofokalen neurologischen Ereignis und einem MRT-Befund, 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 hätten hinweisen können, musste ausgeschlossen werden.

Auf die placebokontrollierte Phase folgte eine offene Behandlungsphase: Patienten, die entweder MS-Symptome aufwiesen oder seit drei Jahren asymptomatisch waren, je nach dem, was zeitlich zuerst zutraf, wurden für weitere zwei Jahre bei einer maximalen Behandlungsdauer von insgesamt 5 Jahren in einer offenen Behandlungsphase der Behandlung mit Glatirameracetat zugeordnet. Von den anfangs 243 Patienten, die randomisiert der Behandlung mit Glatirameracetat zugeordnet waren, setzten 198 die Behandlung in der offenen Phase fort. Von den anfangs 238 in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten wechselten 211 zur Behandlung mit Glatirameracetat.

Während der bis zu dreijährigen placebokontrollierten Phase verzögerte Glatirameracetat die Progression vom ersten klinischen Ereignis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose (CDMS) gemäß den 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 zeigte sich auch bei zwei sekundären MRT-Endpunkten: 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, innerhalb von 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 innerhalb von 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 placebokontrollierten Phase gezeigte Wirkung hielt in der Langzeitbeobachtung von bis zu 5 Jahren an. Die Zeit vom ersten klinischen Ereignis zur CDMS wurde durch eine frühe Glatirameracetat-Behandlung im Vergleich zu einer späteren Behandlung verlängert, was sich in einer 41%igen Risikoreduktion bei einer früheren im Vergleich zu einer späteren Behandlung (Hazard Ratio = 0,59; 95 % Konfidenzintervall [0,44; 0,80], p-Wert = 0,0005) widerspiegelt. Der Anteil der Studienteilnehmer mit progredientem Krankheitsverlauf, war in der Gruppe mit späterem Behandlungsbeginn höher (49,6 %) als in der Gruppe mit frühem Behandlungsbeginn (32,9 %).

Eine gleich bleibende Wirkung, zugunsten einer frühen Behandlung gegenüber einer späteren Behandlung über die Zeit hinweg zeigte 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. 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), vom T1-Gadolinium-anreichernden Läsionsvolumen (eine Mittelwertdifferenz von -0,06 ml; p < 0,001) und auch bei der Gesamtzahl von neuen T1-hypointensen Läsionen (reduziert um 46 %; p < 0,001) über den gesamten Studienzeitraum beobachtet.

Es wurden über 5 Jahre hinweg weder für das hypointense T1-Läsionsvolumen noch für die Hirnatrophie keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Gruppe mit frühem und der Gruppe mit späterem Behandlungsbeginn beobachtet. Die Analyse der Hirnatrophie zeigte jedoch beim letzten erhobenen 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).

CLIFT 20 mg/ml ist ein Arzneimittel, das aufgrund eines Hybrid-Antrags zugelassen wurde. Ausführliche Informationen sind im MRI-Produktindex unter <http://mri.medagencies.org/Human/> verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien bei Patienten wurden nicht durchgeführt. *In-vitro*-Daten und begrenzte Daten von gesunden Probanden zeigen, dass subkutan verabreichtes Glatirameracetat leicht resorbiert wird. Der überwiegende Teil der Dosis wird bereits im subkutanen Gewebe schnell zu kleineren Fragmenten abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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/m²). 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

In der Originalverpackung 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–25 °C aufbewahrt werden.

Fertigspritzen, die nicht innerhalb dieses einen Monats angewendet wurden und sich noch in der Originalverpackung befinden, müssen anschließend wieder im Kühlschrank gelagert werden (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigspritze besteht aus einem Glas-Spritzenzylinder mit integrierter Nadel zur Einmalanwendung.

Ein Gummistopfen (Bromobutyl, Typ 1) ist in den Zylinder als Verschluss eingepasst und wirkt als Kolben während der Injektion. In den Gummistopfen ist eine Kunststoffkolbenstange eingeschraubt. Die Nadel ist mit einem Nadelschutz versehen.

Das Volumen der Lösung in der Fertigspritze beträgt 1,0 ml.

Packungsgrößen:

7, 28, 30, 90 (3 × 30) Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Mylan Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

92742.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig