

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CLIFT 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung (1 Fertigspritze) enthält 40 mg Glatirameracetat*, 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 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 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

Klare, farblose bis leicht gelb/bräunliche Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 5,5–7,0 und eine Osmolarität von etwa 300 mOsmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen 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

Der Beginn der Behandlung 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 40 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als dreimal wöchentliche subkutane Injektion im Abstand von mindestens 48 Stunden.

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.

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 40 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat 40 mg/ml bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Art der Anwendung

CLIFT ist zur subkutanen Anwendung.

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. Der 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 Vorrichtung 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 die Behandlung mit Glatirameracetat umgehend beendet und ein Arzt oder Notarzt verständigt werden. 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 überwacht werden.

Über Konvulsionen und/oder anaphylaktoide 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 möglicherweise beeinflusst.

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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Glatirameracetat und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht.

Daten zu Wechselwirkungen mit Interferon beta liegen nicht vor.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden wurden Reaktionen an der Injektionsstelle häufiger beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen deuten an, dass Glatirameracetat in hohem 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

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

Die derzeitigen Daten über die Anwendung von Glatirameracetat 20 mg/ml bei schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Daten aus der Anwendung von Glatirameracetat 40 mg/ml bei schwangeren Frauen sind übereinstimmend mit diesen Ergebnissen. 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

Es ist nicht bekannt, ob Glatirameracetat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden keine signifikanten Wirkungen auf die Nachkommen beobachtet, mit Ausnahme einer leichten Verminderung der Körpergewichtszunahmen bei den Nachkommen von Müttern, denen während der Trächtigkeit und der gesamten Laktation der Wirkstoff verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Glatirameracetat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Glatirameracetat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 meisten Sicherheitsdaten zu Glatirameracetat wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Glatirameracetat 20 mg/ml als einmal tägliche subkutane Injektion erhoben. 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 vorgestellt.

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Sicherheit zwischen Glatirameracetat 20 mg/ml (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) durchgeführt.

Glatirameracetat 20 mg/ml (einmal täglich angewendet)

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 betroffen waren, in der Gruppe, die mit Glatirameracetat 20 mg/ml behandelt wurde, höher (70 %), als in der Gruppe, die Placebo-Injektionen erhielt (37 %). Zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle, die aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden, 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 (Erröten), 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 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 aus vier grundlegenden, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien erhoben, 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.

Siehe unten stehende Tabelle

In der oben erwähnten vierten Studie folgte dem placebokontrollierten Zeitraum eine offene Behandlungsphase. Während des offenen Folgezeitraums von bis zu 5 Jahren wurde keine Veränderung des bekannten Risikoprofils von Glatirameracetat 20 mg/ml beobachtet.

Seltene ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei mit Glatirameracetat behandelten MS-Patienten

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	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		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der 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 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		
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, Dickdarmpolypen, Enterokolitis, Aufstoßen, ösophageales Geschwür, Parodontitis, rektale Blutung, Vergrößerung der Speicheldrüse		

Fortsetzung der 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)
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunk- tionstest	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 Knochenkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen*	Nackenschmerzen	Arthritis, Bursitis, Flankenschmerzen, Muskelatrophie, Osteoarthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegs- erkrankungen, Harnanomalie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustschwellung, Erektionsstörung, Beckenvorfall, Priapismus, Funkti- onsstörungen der Prostata, anormaler Zervix-Abstrich, Störungen der Testis, Vaginalblutung, Störungen der Vulva und der Vagina		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Brust- schmerzen*, 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, Schleimhaut- störungen		
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.

stammen aus nicht kontrollierten klinischen Studien und aus Erfahrungen mit Glatirameracetat nach Markteinführung.

Glatirameracetat 40 mg/ml (40 mg/ml dreimal wöchentlich angewendet)

Die Sicherheit von Glatirameracetat 40 mg/ml wurde auf Grundlage einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an RRMS-Patienten beurteilt, in deren Rahmen insgesamt 943 Patienten mit Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich und 461 Patienten mit Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden.

Im Allgemeinen entsprachen die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich auftraten, in ihrer Art den Nebenwirkungen, die bereits für Glatirameracetat 20 mg/ml

täglich bekannt waren und in der zugelassenen Produktinformation aufgeführt sind. Insbesondere wurden unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle (injection site reactions, ISR) und unmittelbare Post-Injektions-Reaktionen (immediate post-injection reactions, IPIR) unter Behandlung mit Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich seltener berichtet als unter Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/ml täglich (ISR: 35,5 % vs. 70 %; IPIR: 7,8 % vs. 31 %).

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 36 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml gegenüber 5 % der Patienten unter Placebo berichtet. Über eine unmittelbare Post-Injektions-Reaktion wurde bei 8 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml gegenüber 2 % der Patienten unter Placebo berichtet.

Es wurden einige spezifische Nebenwirkungen beobachtet:

- Anaphylaktische Reaktionen wurden in unkontrollierten klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung bei MS-Patienten unter Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/ml nur selten dokumentiert (≥ 1/10.000, < 1/1.000). Dies wurde bei 0,3 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml berichtet (gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100).
- Es wurden keine Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet.
- Hauterytheme sowie Schmerzen in den Extremitäten, die in der zugelassenen Produktinformation zu Glatirameracetat 20 mg/ml nicht aufgeführt sind, wurden bei jeweils 2,1 % der Patienten unter

Glatirameracetat 40 mg/ml beobachtet (häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$).

- Über arzneimittelinduzierten Leberschaden und toxische Hepatitis, wurde bei 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 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)

Die Evidenz, die für die Wirksamkeit von Glatirameracetat 40 mg/ml als dreimal wöchentliche subkutane Injektion bei der Senkung der Schubzahl spricht, stammt aus einer 12-monatigen placebokontrollierten Studie.

Schubförmig remittierende multiple Sklerose war in der klinischen Zulassungsstudie gekennzeichnet durch entweder mindestens einen dokumentierten Schub in den letzten 12 Monaten oder mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten 24 Monaten oder einen dokumentierten Schub innerhalb der letzten 12–24 Monate mit mindestens einer dokumentierten Gadolinium-anreichernden T1-Läsion in der Magnetresonanztomographie (MRT), die in den letzten 12 Monaten durchgeführt wurde.

Das primäre Zielkriterium bestand in der Gesamtanzahl bestätigter Schübe. Sekundäre MRT-Zielkriterien umfassten die kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen sowie die kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern, jeweils beurteilt in den Monaten 6 und 12.

Insgesamt wurden 1404 Patienten per Randomisierung im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit entweder Glatirameracetat 40 mg/ml (n = 943) oder Placebo (n = 461) zugewiesen. Beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Ausgangsdaten, MS-Krankheitsmerkmale und MRT-Parameter vergleichbar. Die Patienten hatten in den 2 Jahren vor dem Screening im Median 2,0 Schübe.

Im Vergleich zu Placebo zeigten sich bei Patienten, die mit Glatirameracetat 40 mg/ml dreimal wöchentlich behandelt wurden, bedeutende und statistisch signifikante Verminderungen der primären und sekundären Zielkriterien, die mit der Behandlungswirkung von täglich angewendetem Glatirameracetat 20 mg/ml in Einklang stehen.

Die folgende Tabelle zeigt die Werte für die primären und sekundären Zielkriterien in der Intent-to-Treat-Population:

Siehe unten stehende Tabelle

Es wurde keine Studie zum Direktvergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Glatirameracetat 20 mg/ml (täglich angewendet) und 40 mg/ml (dreimal wöchentlich angewendet) 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 40 mg/ml 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 40 mg/ml 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.

CLIFT 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 mit 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 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

Zielkriterium	Adjustierte mittlere Schätzwerte		P-Wert
	GA (40 mg/ml) (N = 943)	Placebo (N = 461)	
Annualisierte Schubrate (Annualized relapse rate, (ARR))	0,331	0,505	p < 0,0001
Absoluter Risikounterschied* (95 %-Konfidenzintervalle)	-0,174 [-0,2841 bis -0,0639]		
Kumulierte Anzahl neuer/anreichernder T2-Läsionen in den Monaten 6 und 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Rate Ratio** (95 %-Konfidenzintervalle)	0,653 [0,546 bis 0,780]		
Kumulierte Anzahl anreichernder Läsionen auf T1-gewichteten Bildern in den Monaten 6 und 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Rate Ratio** (95 % Konfidenzintervalle)	0,552 [0,436 bis 0,699]		

* Absoluter Risikounterschied 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 Quotient der adjustierten mittleren Raten von GA 40 mg dreimal wöchentlich und Placebo.

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 und 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 Kunststoffkolben-

stange eingeschraubt. Die Nadel ist mit einem Nadelschutz versehen.

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

Packungsgrößen:
3, 12, 36 (3 × 12) 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

97606.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt