

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glatiramyl 40 mg/ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg glatirameeracetaat*, equivalent met 36 mg glatirameerbase per voorgevulde spuit.

* Glatirameeracetaat is het acetaat zout van synthetische polipeptiden bestaande uit 4 natuurlijke aminozuren: Lglutaminezuur, L-alanine, L-tyrosine en L-lysine in molaire fracties variërend van respectievelijk 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 en 0,300-0,374. Het gemiddelde molecuulgewicht van glatirameeracetaat ligt binnen het bereik van 5000-9000 dalton.

Omwille van de complexiteit van zijn samenstelling, kan geen gespecificeerd polypeptide volledig gekarakteriseerd worden, inclusief in termen van aminozuursequentie, hoewel de finale samenstelling van glatirameeracetaat niet volledig willekeurig is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot licht geel-bruinachtige oplossing, vrij van zichtbare partikels. De oplossing voor injectie heeft een pH van 5,5 – 7,0 en een osmolariteit van ongeveer 300 mOsmol/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glatirameeracetaat is geïndiceerd voor de behandeling van recidiverende vormen van multiple sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populatie bij wie de doeltreffendheid is vastgesteld). Glatirameeracetaat is niet geïndiceerd bij primair of secundair progressieve MS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Als er met een behandeling met glatirameeracetaat wordt gestart, moet die gesuperviseerd worden door een neuroloog of arts die ervaring heeft met de behandeling van MS.

Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 40 mg glatirameeracetaat (één voorgevulde spuit), toegediend als één subcutane injectie driemaal per week met tussenpozen van minimaal 48 uur. Momenteel is niet bekend hoe lang de patiënt moet worden behandeld. De behandelende arts moet op individuele basis beslissen over een langdurige behandeling.

Nierinsufficiëntie

Er is geen specifiek onderzoek gedaan met glatirameeracetaat bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen specifiek onderzoek gedaan met glatirameeracetaat bij ouderen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van glatirameeracetaat bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van glatirameeracetaat 40 mg/ml bij kinderen en jongeren tot 18 jaar om aanbevelingen te doen over het gebruik ervan. Daarom mag glatirameeracetaat 40 mg/ml in die populatie niet worden gebruikt.

Wijze van toediening

Glatiramyl is voor subcutaan gebruik.

De patiënten moeten uitleg krijgen over technieken voor zelfinjectie en moeten de eerste keer dat ze zichzelf injecteren en 30 minuten daarna gesuperviseerd worden door een gezondheidswerker.

Elke dag moet een andere plaats van injectie worden gekozen om het risico op irritatie of pijn op de plaats van injectie te beperken. Geschikte zones voor zelfinjectie zijn de buik, de armen, de heupen en de dijen.

Het MyJect-injectieapparaat is beschikbaar in het geval dat patiënten een injectieapparaat wensen te gebruiken om hun injecties uit te voeren. Het MyJect-apparaat is een auto-injector voor gebruik met Glatiramyl voorgevulde spuiten en het is niet getest met andere voorgevulde spuiten. Het MyJect-apparaat dient te worden gebruikt zoals aangegeven in de gebruiksaanwijzing van de fabrikant.

4.3 Contra-indicaties

Glatirameeracetaat is gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glatirameeracetaat mag alleen subcutaan worden toegediend. Glatirameeracetaat mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De behandelende arts moet aan de patiënt uitleggen dat er binnen enkele minuten na de injectie van glatirameeracetaat een reactie kan optreden met minstens een van de volgende symptomen: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, hartkloppingen of tachycardie (zie rubriek 4.8). De meeste van die symptomen duren niet lang en gaan vanzelf over zonder restletsels. Als er een ernstige bijwerking optreedt, moet de patiënt de behandeling met glatirameeracetaat meteen stopzetten en contact opnemen met zijn/haar arts of met een spoedarts. De arts kan beslissen om een symptomatische behandeling in te stellen.

Er zijn geen aanwijzingen dat bepaalde groepen van patiënten een hoger risico lopen op die reacties. Toch is voorzichtigheid geboden als glatirameeracetaat wordt toegediend aan patiënten met een bestaande hartaandoening. Die patiënten moeten tijdens de behandeling

regelmatig gecontroleerd worden.

Zelden is melding gemaakt van convulsies en/of anafylactoïde of allergische reacties. Ernstige overgevoeligheidsreacties (bijv. bronchospasme, anafylaxie of urticaria) kunnen zelden optreden. Als de reacties ernstig zijn, moet een geschikte behandeling worden ingesteld en moet glatirameeracetaat worden stopgezet.

Er zijn reactieve antilichamen tegen glatirameeracetaat aangetoond in het serum van patiënten die een chronische dagelijkse behandeling kregen met glatirameeracetaat. De maximale waarden werden bereikt na een gemiddelde behandelingsduur van 3-4 maanden. Daarna namen de waarden weer af en stabiliseerden zich op een iets hoger niveau dan bij aanvang.

Er zijn geen aanwijzingen dat reactieve antilichamen tegen glatirameeracetaat een neutraliserende werking hebben of dat de kans bestaat dat de vorming ervan de klinische werkzaamheid van glatirameeracetaat zal beïnvloeden.

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging (waaronder hepatitis met geelzucht, leverfalen en in geïsoleerde gevallen levertransplantatie) zijn waargenomen. Leverbeschadiging trad binnen dagen tot jaren na aanvang van de behandeling met glatirameeracetaat op. De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging verdwenen na stopzetting van de behandeling. In sommige gevallen kwamen deze bijwerkingen voor bij aanwezigheid van overmatig alcoholgebruik, bestaande of voorgeschiedenis van leverbeschadiging en gebruik van andere potentiële hepatotoxische medicatie. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van leverbeschadiging en moeten de instructie krijgen onmiddellijk medisch advies in te winnen in geval van symptomen van leverbeschadiging. In geval van klinisch significante leverbeschadiging dient het staken van glatirameeracetaat overwogen te worden.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de nierfunctie gecontroleerd worden terwijl ze met glatirameeracetaat worden behandeld. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de immuuncomplexen zich afzetten in de nierglomeruli, kan die mogelijkheid niet worden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek gebeurd naar de interactie tussen glatirameeracetaat en andere geneesmiddelen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een interactie met interferon- β .

Er werd een verhoogde incidentie van reacties op de injectieplaats gezien bij patiënten die gelijktijdig met glatirameeracetaat en corticosteroïden werden behandeld.

In-vitro studies wijzen erop dat glatirameeracetaat in het bloed sterk gebonden is aan plasmaproteïnen maar dat het niet wordt verplaatst door fenytoïne of carbamazepine en die stoffen zelf ook niet verplaatst. Aangezien glatirameeracetaat in theorie de distributie van eiwitgebonden stoffen kan beïnvloeden, moet gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen zorgvuldig gemonitord worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies hebben geen reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

De huidige gegevens over zwangere vrouwen die gebruik maken van glatirameeracetaat 20 mg/ml tonen geen aangeboren afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Gegevens over het gebruik van glatirameeracetaat 40 mg/ml stemmen overeen met deze bevindingen. Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van glatirameeracetaat tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij het voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glatirameeracetaat of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten werden geen significante effecten op de nakomelingen waargenomen, behalve een lichte afname van de lichaamsgewichtstoename bij de nakomelingen van moeders die tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van lactatie werden gedoseerd (zie rubriek 5.3).

Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing worden getroffen over het staken van de borstvoeding of het staken/opschorten van de behandeling met glatirameeracetaat, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De meeste gegevens met betrekking tot de veiligheid zijn verzameld met glatirameeracetaat 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend als subcutane injectie. In deze rubriek worden de samengevoegde veiligheidsgegevens gepresenteerd van vier placebogecontroleerde studies met glatirameeracetaat 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend, en van één placebogecontroleerde studie met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend.

Er is geen directe vergelijking gemaakt, in dezelfde studie, van de veiligheid van glatirameeracetaat 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en glatirameeracetaat 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Glatirameeracetaat 20 mg/ml (eenmaal daags toegediend)

In alle klinische studies met glatirameeracetaat 20 mg/ml waren reacties op de plaats van injectie de vaakst voorkomende bijwerkingen, die werden gemeld door de meeste patiënten die glatirameeracetaat kregen. In gecontroleerde studies was het aandeel van de patiënten die minstens een keer melding maakten van dergelijke reacties hoger na een behandeling met glatirameeracetaat 20 mg/ml (70%) dan na placebo-injecties (37%). De vaakst gemelde reacties op de plaats van injectie in klinische studies en de postmarketingervaring waren erytheem, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking, overgevoeligheid en zeldzame gevallen van lipoatrofie en necrose van de huid.

Er werd een zogenaamde onmiddellijke post-injectiereactie beschreven waarbij minstens een van de volgende symptomen optraden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitations of tachycardie (zie rubriek 4.4). Die reactie kan al enkele minuten na de injectie

met glatirameeracetaat optreden. Van de patiënten die glatirameeracetaat 20 mg/ml kregen, maakte 31% minstens eenmaal melding van ten minste een component van die onmiddellijke post-injectiereactie, tegenover 13% van de patiënten die een placebo kregen.

Bijwerkingen die op basis van klinische studies en post-marketingervaring zijn vastgesteld, worden weergegeven in onderstaande tabel. Gegevens afkomstig van klinische studies zijn verkregen uit vier belangrijke, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 509 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. Drie studies in relapsing-remitting MS (RRMS) includeerden in totaal 269 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 35 maanden. De vierde studie in patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS, includeerde 243 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 36 maanden.

Systeem- orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, griep	Bronchitis, gastro-enteritis, herpes simplex, otitis media, rinitis, tandabces, vaginale candidiase*	Abces, cellulitis, furonkel, herpes zoster, pyelonefritis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Goedaardige huidneoplasmata, neoplasmata	Huidkanker		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfadenopathie*	Leukocytose, leukopenie, splenomegalie, trombopenie, morfologie lymfocyten abnormaal		
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoelighed			
Endocriene aandoeningen			Struma, hyperthyroïdie		

Systeem- orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, gewichtstoename*	Intolerantie voor alcohol, jicht, hyperlipidemie, stijging van het bloednatrium, daling van het serumferritine		
Psychische stoornissen	Angst*, depressie	Zenuwachtigheid	Abnormale dromen, verwardheid, euforie, hallucinatie, vijandigheid, manie, persoonlijkheidsstoornis, poging tot zelfdoding		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie, hypertonie, migraine, spraakstoornissen, syncope, tremor*	Carpaletunnelsyndroom, cognitieve stoornis, convulsie, dysgrafie, dyslexie, dystonie, motorische disfunctie, myoclonus, neuritis, neuromusculaire blokkage, nystagmus, paralyse, parese van de nervus peroneus, stupor, defect van het gezichtsveld		
Oogaandoeningen		Diplopie, oogafwijking*	Cataract, hoornvliesletsel, droog oog, oogbloeding, ptose van het ooglid, mydriase, atrofie van de nervus opticus		
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen		Ooraandoening			
Hartaandoeningen		Palpataties*, tachycardie*	Extrasystolen, sinusbradycardie, paroxysmale tachycardie		

Systeem- orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen	Vasodilatatie*		Spataders		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen	Dyspneu*	Hoest, seizoensgebonden rinitis	Apneu, epistaxis, hyperventilatie, laryngospasme, longaandoening, verstikkingsgevoel		
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea*	Anorectale aandoening, constipatie, tandcariës, dyspepsie, dysfagie, fecale incontinentie, braken*	Colitis, colonpoliep, enterocolitis, oprispingen, slokdarmulcus, periodontitis, rectale bloeding, vergroting van de speekselklieren		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie	Cholelithiase, hepatomegalie	Toxische hepatitis, Leverbeschadiging	Leverfalen [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag*	Ecchymose, hyperhidrose, pruritus, huidaandoening*, urticaria	Angio-oedeem, contacteczeem, erythema nodosum, huidnodus		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, rugpijn*	Nekpijn	Artritis, bursitis, flankpijn, spieratrofie, artrose		
Nier- en urinewegaandoeningen		Aandrang tot mictie, pollakisurie, urineretentie	Hematurie, nefrolithiase, aandoening van de urinewegen, abnormale urine		

Systeem- orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoening en			Stuwing in de borsten, erectiestoornis, prolaps in het kleine bekken, priapisme, prostaataandoening, abnormaal uitstrijkje, testesaandoening, vaginale bloeding, vulvovaginale aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, pijn op de borst*, reacties op de plaats van injectie*§, pijn*	Rillingen*, oedeem van het gezicht*, atrofie op de plaats van injectie♣, lokale reactie*, perifeer oedeem, oedeem, pyrexie	Cyste, kater, hypothermie, onmiddellijk post-injectiereactie, ontsteking, necrose op de plaats van injectie, aandoening van de slijmvliezen		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postvaccinaal syndroom		

* Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de groep die met glatirameeracetaat werd behandeld dan in de placebogroep. Voor de bijwerkingen zonder het *-symbool was het verschil 2% of minder.

§ De term 'reacties op de plaats van injectie' (meerdere vormen) omvat alle bijwerkingen die optreden op de plaats van injectie, met uitzondering van atrofie en necrose op de plaats van injectie, die apart worden weergegeven in de tabel.

♣ Omvat termen die verwijzen naar plaatselijke lipoatrofie op de injectieplaatsen.

Enkele gevallen zijn gemeld met levertransplantatie.

In de vierde studie die hoger beschreven staat, werd de placebogecontroleerde periode gevolgd door een open behandelingsperiode. In de loop van de open-label follow-upperiode die tot 5 jaar duurde, werd geen verandering gezien in het bekende risicoprofiel van glatirameeracetaat 20 mg/ml.

Zeldzame gevallen (>1/10000 tot <1/1000) van anafylaxie zijn verzameld van MS-patiënten behandeld met glatirameeracetaat in ongecontroleerde klinische studies en uit postmarketingervaring met glatirameeracetaat.

Glatiramer acetate 40 mg/ml (driemaal per week toegediend)

De veiligheid van glatirameeracetaat 40 mg/ml is beoordeeld op basis van een dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie met RRMS-patiënten, waarin in totaal 943 patiënten werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml driemaal per week en 461 patiënten met placebo, gedurende 12 maanden.

Over het algemeen waren de soorten bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, dezelfde als de al bekende en in de productinformatie beschreven bijwerkingen voor glatirameeracetaat 20 mg/ml, dagelijks toegediend. In het bijzonder werden bijwerkingen op de injectieplaats (ISR, adverse injection site reactions) en direct na de injectie optredende bijwerkingen (IPIR, immediate postinjection reactions) met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week toegediend, minder vaak gemeld dan met glatirameeracetaat 20 mg/ml, dagelijks toegediend (respectievelijk 35,5% vs. 70% voor ISR's en 7,8% vs. 31% voor IPIR's).

Reacties op de injectieplaats werden gemeld bij 36% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen, vergeleken met 5% van de patiënten die placebo kregen. Direct na de injectie optredende reacties werden gemeld bij 8% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen, vergeleken met 2% van de patiënten die placebo kregen.

Er zijn enkele specifieke bijwerkingen geregistreerd:

- Een anafylactische respons werd zelden gezien ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) bij MS-patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 20 mg/ml in niet-gecontroleerde klinische studies en in post-marketingervaringen. Dit werd gemeld door 0,3% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen (Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$).
- Er is geen necrose op de injectieplaats gemeld.
- Erytheem van de huid en pijn in de ledematen, niet beschreven in de productinformatie van glatirameeracetaat 20 mg/ml, werden elk gemeld door 2,1% van de patiënten die glatirameeracetaat 40 mg/ml kregen (Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Door geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging en toxische hepatitis werden elk gemeld door één patiënt (0,1%) die werd behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml (Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld met glatirameeracetaat (tot 300 mg glatirameeracetaat). Die gevallen gingen niet gepaard met andere bijwerkingen dan degene

die vermeld staan in rubriek 4.8.

Behandeling

In geval van overdosering moeten de patiënten gemonitord worden en moet de geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, andere immunostimulantia
ATC-code: L03AX13

Werkingsmechanisme

Het is niet volledig opgehelderd volgens welk werkingsmechanisme glatirameeracetaat zijn therapeutische effecten uitoefent bij relapsing MS, maar men veronderstelt dat glatirameeracetaat de immuunprocessen verandert. Onderzoek bij dieren en MS-patiënten suggereert dat glatirameeracetaat werkt op aangeboren immuuncellen waaronder monocytën, dendritische cellen en B-cellen, die op hun beurt adaptieve functies van B- en T-cellen moduleren, waarbij ze anti-inflammatoire en regulerende cytokinesecretie induceren. Of het therapeutische effect wordt gemedieerd door de cellulaire effecten is niet bekend vanwege de beperkte kennis van de pathofysiologie van MS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Relapsing-remitting multipele sclerose

Aanwijzingen ter ondersteuning van de effectiviteit van injectie met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week subcutaan toegediend, in het verlagen van de frequentie van exacerbaties, zijn afkomstig van één 12 maanden durende, placebogecontroleerde studie.

In de klinische hoofdstudie werd relapsing-remitting multipele sclerose gekenmerkt door ofwel ten minste één gedocumenteerde exacerbatie in de afgelopen 12 maanden, of ten minste twee gedocumenteerde exacerbaties in de afgelopen 24 maanden, of één gedocumenteerde exacerbatie in de periode van 12 tot 24 maanden geleden met ten minste één gedocumenteerde T1 gadolinium-versterkte laesie op een MRI-opname die in de afgelopen 12 maanden is gemaakt.

De maat voor het primaire resultaat was het totale aantal bevestigde exacerbaties.

Secundaire

MRI-resultaten waren het cumulatieve aantal nieuwe/vergroete T2-laesies en het cumulatieve aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden, gemeten na 6 maanden en na 12 maanden.

In totaal werden 1.404 patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd voor het krijgen van glatirameeracetaat 40 mg/ml (n=943) of placebo (n=461). De twee behandelgroepen waren vergelijkbaar wat betreft hun demografische kenmerken bij baseline, MS-ziektekenmerken en MRI-parameters. De patiënten hadden in de 2 jaar voorafgaand aan screening een mediane waarde van 2,0 exacerbaties.

In vergelijking met placebo vertoonden patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week, statistisch significante dalingen van

betekenis in de maten voor de primaire en secundaire resultaten, die consistent zijn met het behandelingseffect van glatirameeracetaat 20 mg/ml, eenmaal daags toegediend.

In de volgende tabel worden de waarden voor de primaire en secundaire resultaten weergegeven voor de intent-to-treat-populatie:

Maat voor resultaat	Schatting gecorrigeerd gemiddelde		P-waarde
	Glatirameracetaat (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Relapspercentage, omgerekend per jaar (ARR, Annualized Relapse Rate)	0,331	0,505	p<0,0001
Absoluut verschil in risico's* (95% betrouwbaarheidsinterval)	-0,174 [-0,2841 tot -0,0639]		
Cumulatief aantal nieuwe/vergroete T2-laesies in maand 6 en 12	3,650	5,592	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,653 [0,546 tot 0,780]		
Cumulatief aantal zichtbare laesies op T1-gewogen beelden in maand 6 en 12	0,905	1,639	p<0,0001
Percentageverhouding** (95% betrouwbaarheidsinterval)	0,552 [0,436 tot 0,699]		

* Het absolute verschil in risico's (ARD, Absolute Risk Difference) is gedefinieerd als het verschil tussen de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor GA 40 mg t.i.w. en de gecorrigeerde gemiddelde ARR voor placebo.

** De percentageverhouding (Rate Ratio) is gedefinieerd als de verhouding tussen de gecorrigeerde gemiddelde percentages voor GA 40 mg t.i.w. en voor placebo.

Er is geen directe vergelijking in dezelfde studie gemaakt van de verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen glatirameeracetaat 20 mg/ml (dagelijks toegediend) en glatirameeracetaat 40 mg/ml (driemaal per week toegediend).

Glatiramyl 40 mg/ml: Het percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden (CDP) was een verkennend eindpunt in een 12 maanden durende placebogecontroleerde studie (GALA). Een CDP van drie maanden werd ervaren door respectievelijk 3% en 3,5% van de met placebo en glatirameer behandelde patiënten (odds ratio, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Met inbegrip van de open-label verlenging van het onderzoek (tot 7 jaar), was de tijd tot 6-maands CDP een verkennend eindpunt. Bij vergelijking van de vroege-startgroep met de late-startgroep bedroeg de hazard ratio (HR) [95% CI] voor de intention to treat (ITT) cohort 0,892 [0,688, 1,157]. (p=0,3898). Het is in deze 12 maanden durende studie niet bewezen dat de behandeling met glatirameer een effect heeft gehad op het voortschrijden van invaliditeit of de duur van de exacerbatie.

Momenteel zijn er geen indicaties voor het gebruik van glatirameeracetaat bij patiënten met primair of secundair progressieve MS.

Glatiramyl 40 mg/ml is een hybride geneesmiddel. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de MRI product index; <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten. *In-vitro*gegevens en beperkte

gegevens van gezonde vrijwilligers wijzen erop dat na subcutane toediening van glatirameeracetaat de actieve stof vlot geabsorbeerd wordt en dat een groot deel van de dosis in het subcutane weefsel snel wordt afgebroken tot kleinere fragmenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductietoxiciteit, buiten de informatie die in andere rubrieken van de SKP is opgenomen. Wegens het gebrek aan farmacokinetische gegevens bij de mens, kunnen er geen blootstellingsmarges tussen mensen en dieren worden vastgesteld.

Er is melding gemaakt van neerslag van immuuncomplexen in de nierglomeruli in een klein aantal ratten en apen die gedurende minstens 6 maanden werden behandeld. In een studie van 2 jaar bij ratten, werden geen aanwijzingen gevonden voor neerslag van immuuncomplexen in de nierglomeruli.

Er is melding gemaakt van anafylaxie na toediening bij gesensitiseerde dieren (cavia's of muizen). De relevantie van die gegevens voor de mens is niet bekend.

Toxiciteit op de plaats van injectie werd vaak gezien na herhaalde toediening bij dieren.

Bij ratten werd bij de nakomelingen van moeders die tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van lactatie werden gedoseerd, een lichte maar statistisch significante afname van de lichaamsgewichtstoename waargenomen bij subcutane doses ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor een volwassene van 60 kg, gebaseerd op mg/m²) in vergelijking met controle. Er werden geen andere significante effecten op de groei en gedragsontwikkeling van de nakomelingen waargenomen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Als de voorgevulde spuiten niet in de koelkast bewaard kunnen worden, kunnen ze eenmaal gedurende maximaal een maand bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard. Als de glatirameeracetaat voorgevulde spuiten op het eind van die maand niet gebruikt zijn en nog in hun originele verpakking zitten, moeten ze weer in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het containersluitsysteem bestaat uit een glazen cilinder voor eenmalig gebruik met een geïntegreerde naald. In de cilinder zit een rubber stop (bromobutyl, type 1) die de cilinder afsluit en als zuiger fungeert tijdens de injectie. In de rubber stop is een plunjer gedraaid. De naald is bedekt met een naaldkapje.

Het volume van de oplossing in de spuit bedraagt 1,0 ml.

3, 12, 36 (3 x 12) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris GX
Terhulpseseesteeweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE518524

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/10/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023