

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.

* 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 in einer Fertigspritze

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

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.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien oder Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

CLIFT 20 mg/ml 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 jeden Tag zu wechseln, um das Risiko möglicher Irritationen oder Schmerzen an der Injektionsstelle zu verringern. Mögliche Injektionsstellen sind: Bauch, Arme, Hüften und Oberschenkel.

4.3 Gegenanzeigen

Glatirameracetat ist in den folgenden Situationen kontraindiziert:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Einleitung der Therapie mit Glatirameracetat sollte von einem Neurologen oder von einem in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt überwacht 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. 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.

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

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Glatirameracetat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, Embryonal-/Fetalentwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Glatirameracetat darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Während der Anwendung dieses Arzneimittels sollten kontrazeptive Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Daten zur Ausscheidung von Glatirameracetat, seiner Metabolite oder Antikörper in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei der Gabe von Glatirameracetat an eine stillende Mutter ist Vorsicht geboten. Sowohl für die Mutter als auch für das Kind ist das jeweilige Risiko gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen.

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 und 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. 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 alle unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die häufiger bei mit Glatirameracetat behandelten als bei mit Placebo behandelten Patienten auftraten. Die 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
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
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	
Herzkrankungen		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 Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormer Leberfunktionstest	Cholelithiasis, Hepatomegalie
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		Harnrang, Pollakisurie, Harnretention	Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegserkrankungen, Harnanomalie
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Abort
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*, Gesichtsoedem*, Atrophie an der Injektionsstelle*, lokale Reaktionen*, peripheres Ödem, Ödem, Pyrexie	Zyste, Katergefühl, allgemeine Unterkühlung, unmittelbare Post-Injektionsreaktion, 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.

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

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.

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: Andere Immunstimulanzien

ATC-Code: L03AX13

Wirkmechanismus

Die der Wirkung von Glatirameracetat bei MS-Patienten zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse eingreift, von denen man ausgeht, dass sie für die Pathogenese von MS verantwortlich sind. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse aus Untersuchungen zur Pathogenese der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE) gestützt. Die EAE wird häufig als experimentelles Tiermodell für MS verwendet und lässt sich bei verschiedenen Tierspezies durch Immunisierung gegen myelinhaltiges Material aus dem zentralen Nervensystem induzieren. Studien an Tieren und mit MS-Patienten weisen darauf hin, dass nach Verabreichung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden.

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 Pa-

tienten (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 Be-

hinderungen bei Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS.

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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind.

Aufgrund fehlender humanpharmakokinetischer Daten 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.

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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Nicht einfrieren.

Ist eine Lagerung im Kühlschrank nicht möglich, können die Fertigspritzen einmalig bis zu einem Monat zwischen $15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ 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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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:
30 und 90 (3 x 30) Fertigspritzen

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 dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471
E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

92742.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt