

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sclerthon 20 mg/ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 voorgevulde spuit (1ml) met oplossing voor injectie bevat 20 mg glatirameeracetaat*, overeenkomend met 18 mg glatirameerbase.

* Glatirameeracetaat is het acetaatzout van synthetische polipeptiden bestaande uit 4 natuurlijke aminozuren: L-glutaminezuur, 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 tussen de 5.000-9.000 dalton. Door de complexiteit in samenstelling kan er geen specifieke polypeptide volledig worden gekarakteriseerd in termen van aminozuursequentie, hoewel de uiteindelijke glatirameeracetaat samenstelling niet geheel willekeurig is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtelijk geel/bruine oplossing vrij van zichtbare deeltjes.

De oplossing voor injectie heeft een pH tussen de 5,5 – 7,0 en een osmolariteit van ongeveer 265 mosmol/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glatirameeracetaat is geïndiceerd voor de behandeling van relapsing vormen van multiple sclerose (MS) (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populatie waarbij de werkzaamheid is vastgesteld).

Glatirameeracetaat is niet geïndiceerd bij patiënten met primair of secundair progressieve MS.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met glatirameeracetaat dient te worden gestart onder toezicht van een neuroloog of een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS.

Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 20 mg glatirameeracetaat (1 voorgevulde spuit), toegediend als subcutane injectie eenmaal daags.

Op dit moment is het onbekend hoelang de patiënt dient te worden behandeld.

De beslissing om de behandeling langdurig voort te zetten, dient per patiënt te worden genomen door de behandelend arts.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van glatirameeracetaat bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Echter, een beperkt aantal gegevens uit de literatuur suggereren dat bij gebruik van 20 mg glatirameeracetaat subcutaan per dag, het veiligheidsprofiel bij adolescenten van 12 tot 18 jaar gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Over het gebruik van glatirameeracetaat bij kinderen onder de 12 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag glatirameeracetaat niet gebruikt worden bij kinderen onder de 12 jaar.

Speciale populaties

Ouderen

Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Glatirameeracetaat is voor subcutaan gebruik.

De patiënten dienen instructies te krijgen met betrekking tot zelf-injectietechnieken en dienen de eerste keer dat zij zichzelf injecteren en tot 30 minuten daarna onder toezicht te staan van een arts of verpleegkundige.

Elke dag dient een andere plaats te worden gekozen voor een injectie om de kans op irritatie of pijn op de injectieplaats te verminderen. Plaatsen waar de patiënt zichzelf kan injecteren zijn buik, arm, heup en dijbeen.

Het Sensigo-apparaat is beschikbaar voor als de patiënt zijn injectie wil laten uitvoeren met een injectieapparaat. Het Sensigo-apparaat is een auto-injector die gebruikt dient te worden met voorgevulde Brabio spuiten. Het apparaat is niet getest met andere voorgevulde spuiten. Het Sensigo-apparaat dient gebruikt te worden zoals aanbevolen volgens de informatie verstrekt door de fabrikant van het apparaat.

4.3 Contra-indicaties

Glatirameeracetaat is gecontra-indiceerd in de volgende omstandigheden:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (glatirameeracetaat) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Glatirameeracetaat dient uitsluitend subcutaan te worden toegediend. Glatirameeracetaat dient niet intraveneus of intra-musculair te worden toegediend.

Glatirameeracetaat kan postinjectiereacties en anafylactische reacties veroorzaken (zie rubriek 4.8):

Postinjectiereacties

De behandelend arts dient aan de patiënt uit te leggen dat binnen enkele minuten na toediening van een glatirameeracetaat injectie een reactie met tenminste één van de volgende verschijnselen kan optreden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspnoe, palpitaties of tachycardie (zie rubriek 4.8). De meeste van deze symptomen zijn van korte duur en verdwijnen spontaan zonder restverschijnselen. Indien er een ernstige bijwerking optreedt, dan moet de patiënt de glatirameeracetaat behandeling onmiddellijk staken en een arts raadplegen. Symptomatische behandeling kan – naar inzicht van de arts - worden ingesteld.

Er zijn geen aanwijzingen dat een bepaalde patiëntengroep een extra hoog risico heeft op deze reacties. Desalniettemin dient men voorzichtig te zijn met toediening van glatirameeracetaat aan patiënten met reeds aanwezige cardiale stoornissen. Deze patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd.

Anafylactische reacties

Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld. Sommige tekenen en symptomen van anafylactische reacties kunnen overlappen met postinjectiereacties.

Alle patiënten die een behandeling met Sclerthon krijgen en alle verzorgers dienen te worden geïnformeerd over de specifieke tekenen en symptomen van anafylactische reacties, en dat ze onmiddellijk spoedeisende medische hulp moeten inroepen als ze deze symptomen ervaren (zie rubriek 4.8).

Als een anafylactische reactie optreedt, moet de behandeling met Sclerthon worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Glatirameeracetaat-reactieve antilichamen zijn aangetoond in sera van patiënten die dagelijks en chronisch behandeld werden met glatirameeracetaat. Maximale spiegels werden verkregen na een gemiddelde behandelingsduur van 3-4 maanden, en namen daarna af en stabiliseerden tot een niveau nauwelijks hoger dan de uitgangsspiegel.

Er zijn geen aanwijzingen dat deze glatirameeracetaat-reactieve antilichamen neutraliserend zijn of dat de vorming ervan de klinische werkzaamheid van glatirameeracetaat beïnvloedt.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient tijdens de behandeling met glatirameeracetaat de nierfunctie te worden gecontroleerd. Hoewel er geen bewijzen zijn voor glomulaire afzetting van immuuncomplexen bij patiënten, kan deze mogelijkheid niet worden uitgesloten.

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 Glatiramer acetate 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 Glatiramer acetate overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen glatirameeracetaat en andere geneesmiddelen zijn niet formeel geëvalueerd.

Observaties vanuit bestaande klinische onderzoeken en post-marketing gegevens tonen niet aan dat er een significante interactie van glatirameeracetaat is met behandelingen die gebruikt worden bij MS patiënten, waaronder het herhaaldelijk gebruik tot aan 28 dagen van corticosteroiden.

In vitro onderzoek wijst erop dat glatirameeracetaat in het bloed zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, maar dat het niet wordt verdrongen door fenytoïne of carbamazepine en op zijn beurt deze stoffen niet verdringt. Desalniettemin dient gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen zorgvuldig te worden bewaakt, omdat het theoretisch mogelijk is dat glatirameeracetaat invloed heeft op de distributie van stoffen die zich binden aan eiwitten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit.

Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Sclerthon kan, indien noodzakelijk, tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

De fysisch-chemische eigenschappen en de lage orale absorptie suggereren dat de blootstelling van pasgeborenen/zuigelingen aan glatirameeracetaat via menselijke moedermelk verwaarloosbaar is. Een niet-interventionele retrospectieve studie bij 60 zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die waren blootgesteld aan glatirameeracetaat in vergelijking met 60 zuigelingen die borstvoeding kregen van moeders die niet waren blootgesteld aan een ziektemodificerende therapie en beperkte postmarketinggegevens bij de mens toonden geen negatieve effecten van glatirameeracetaat aan.

Glatirameeracetaat kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij alle klinische onderzoeken werden reacties op de injectieplaats als meest frequente bijwerking waargenomen en deze werden door een meerderheid van de patiënten, die glatirameeracetaat kregen toegediend, gemeld. Bij gecontroleerde studies was het aantal patiënten dat een dergelijke reactie minstens één keer meldde, hoger na behandeling met glatirameeracetaat (70%) vergeleken met placebo (37%). De bijwerkingen op de injectieplaats die tijdens klinische onderzoeken en in post-marketing onderzoeken het vaakst zijn gemeld, waren: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking, overgevoeligheid en zelden het voorkomen van lipoatrofie en huidnecrose.

Een reactie die gepaard gaat met tenminste één of meer van de volgende symptomen is beschreven als de Onmiddellijke Post-Injectie Reactie: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspnoe, palpitations of tachycardie (zie rubriek 4.4). Deze reactie kan binnen enkele minuten na injectie van glatirameeracetaat optreden. Eén of meer van deze symptomen van deze Onmiddellijke Post-Injectie

Reactie werd tenminste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die glatirameeracetaat kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep.

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, dubbelblind, placebo-gecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met glatirameeracetaat 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 werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 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, includeerden 243 patiënten die met glatirameeracetaat werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden.

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 to <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, Rhinitis, Tandabces, Vaginale candidiasis*	Abces, Cellulitis, Furunculosis, Herpes zoster, Pyelonefritis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma	Huid carcinoom		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfadenopathie*	Leukocytose, Leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfologie		
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie	Anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyperthyroïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, Gewichtstoename*	Alcoholintolerantie, Jicht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumspiegel, Verlaagde serumferritinespiegel		
Psychische stoornissen	Angst*, Depressie	Nervositeit*	Abnormale dromen, Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordneigingen		

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 to <1/1,000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor*	Carpale-tunnelsyndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegingsstoornis, Spierkrampen, Neuritis, Neuromusculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuwverlamming, Stupor, Gezichtsveldstoornis		
Oogaandoeningen		Diplopie, Oogaandoening*	Cataract, Corneale laesie, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Myadriasis, Optische atrofie		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Ooraandoening			
Hartaandoeningen		Palpitaties*, Tachycardie*	Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie		
Bloedvataandoeningen	Vasodilatatie*		Spataderen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe*	Hoest, Seizoensrhinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Longaandoening, Ademhalingstoornis		

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 to <1/1,000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea*	Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, Braken*	Colitis, Darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesophagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholelithiase, Leververgroting	Toxische hepatitis, Leverbeschadiging	Leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash*	Bloeduitstortingen, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria	Angioedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huidnodule		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, Rugpijn*	Nekpijn	Artritis, Bursitis, Pijn in de flanken, Spieratrofie, Osteoartritis		
Nier- en urinewegaandoeningen		Aandrang tot mictie, Pollakisurie, Urineretentie	Hematurie, Nefrolithiase, Urinewegaandoening, Urineafwijking		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gespannen borsten, Impotentie, Bekkenverzakking, Priapisme, Prostaataandoening, Afwijkend uitstrijkje van de baarmoederhals, Testisaandoening, Vaginale bloeding, Vulvovaginale aandoening		

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 to <1/1,000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, Pijn op de borst*, Reactie op de injectieplaats*§, Pijn*	Rillingen*, Oedeem in het gezicht*, Atrofie op de injectieplaats*, Lokale reactie*, Perifeer oedeem, Oedeem, Pyrexie	Cyste, Katergevoel, Hypothermie, Onmiddellijke Post-Injectie Reactie, Ontsteking, Necrose op de injectieplaats, Slijmvlies-aandoening		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Post-vaccinatiesyndroom		

*Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de glatirameeracetaat behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder symbool * hebben een verschil van minder dan of gelijk aan 2%.

**Enkele gevallen zijn gemeld met levertransplantatie.

§De term ‘Reactie op de injectieplaats’ (verschillende soorten) omvat alle bijwerkingen die plaatsvinden op de injectieplaats uitgezonderd ‘atrofie op de injectieplaats’ en ‘necrose op de injectieplaats’, welke apart in de tabel zijn weergegeven.

*Dit heeft betrekking op termen die gerelateerd zijn aan gelokaliseerde lipoatrofie op de injectieplaatsen.

In het vierde onderzoek welke hierboven wordt genoemd, volgde een open-label behandelingsfase na de placebogecontroleerde periode (zie rubriek 5.1). Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van glatirameeracetaat gezien tijdens de open-label follow-up periode van maximaal 5 jaar

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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 nationale meldsysteem vermeld in aanhangsel V

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd van overdosering met glatirameeracetaat (tot 300 mg glatirameeracetaat). Deze gevallen gingen niet gepaard met bijwerkingen anders dan die worden genoemd in rubriek 4.8.

Behandeling

In geval van overdosering dienen patienten te worden bewaakt en dient de aangewezen symptomatische en ondersteunde behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, overige immunostimulantia.

ATC-code: L03AX13

Werkingsmechanisme

Het is niet volledig opgehelderd volgens welk(e) werkingsmechanisme(n) glatirameeracetaat zijn effect(en) uitoefent in patienten met relapsing vormen van MS. Naar men aanneemt moduleert glatirameeracetaat immuunprocessen. Studies in proefdieren en MS-patienten suggereren dat glatirameeracetaat werkt op de aangeboren imuuncellen, waaronder monocytten, dendritische cellen en B-cellen. Deze cellen moduleren op hun beurt de adaptieve functies van B- en T-cellen en induceren de secretie van cytokines. Of het therapeutische effect wordt gemedieerd door de hierboven beschreven cellulaire effecten is niet bekend doordat de pathofysiologie van MS slechts gedeeltelijk wordt begrepen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

RRMS:

In totaal zijn 269 patienten met glatirameeracetaat behandeld in 3 gecontroleerde studies. De eerste studie duurde twee jaar en omvatte 50 patienten (glatirameeracetaat n = 25, placebo n = 25) die werden gediagnosticeerd met relapsing-remitting multipale sclerose (MS) aan de hand van toen toegepaste standaardcriteria met tenminste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren. Aan de tweede studie met dezelfde inclusiecriteria namen 251 patienten deel, die maximaal 35 maanden werden behandeld (glatirameeracetaat n = 125, placebo n = 126). De derde studie, waarbij de inclusiecriteria gelijk waren aan die in de eerste en tweede studie, met het toegevoegde criterium dat patienten minimaal één gadolinium-versterkte laesie op het screening MRI moesten vertonen, was een negen maanden durende studie met 239 patienten (glatirameeracetaat n = 119, placebo n = 120).

In klinische studies met MS patienten die werden behandeld met glatirameeracetaat werd een significante vermindering in het aantal recidieven waargenomen vergeleken met placebo.

In de grootste gecontroleerde studie, was het aantal recidieven met 32% teruggebracht van 1,98 bij placebo naar 1,34 bij gebruik van glatirameeracetaat.

Er zijn gegevens beschikbaar over de blootstelling tot aan 12 jaar van 103 patienten die werden behandeld met glatirameeracetaat.

Glatirameeracetaat laat ook gunstige effecten zien ten opzichte van placebo op MRI parameters die relevant zijn voor relapsing-remitting MS.

Glatirameeracetaat heeft echter geen gunstig effect op het voortschrijden van invaliditeit in patiënten met relapsing-remitting MS.

Glatirameeracetaat 20 mg/ml: In de gecontroleerde 9001/9001E-studie, waaraan 251 patiënten deelnamen, die gedurende maximaal 35 maanden werden gevolgd (inclusief de geblindeerde fase-uitbreiding 9001E van het 9001-onderzoek). Het cumulatieve percentage van patiënten dat een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden hadden ontwikkeld was 29,4% voor de placebobehandelde patiënten en 23,2% voor de Glatirameeracetaatbehandelde patiënten (P=0,199).

Het is niet bewezen dat de behandeling met glatirameeracetaat een effect heeft op de duur of de ernst van het recidief.

Het is momenteel niet bewezen dat het gebruik van glatirameeracetaat bij patiënten met de primair of secundair progressieve ziekte effect heeft.

Op zichzelf staand klinisch voorval dat wijst op MS:

Er werd één placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd waaraan 481 patiënten deelnamen (glatirameeracetaat n = 243, placebo n = 238), bij patiënten met een goed gedefinieerd, op zichzelf staande, unifocale, neurologische manifestatie en MRI-kenmerken die in hoge mate op MS wezen (ten minste 2 cerebrale laesies met een diameter van meer dan 6 mm op de T₂-gewogen MRI). Alle aandoeningen anders dan MS die de verschijnselen en symptomen van de patiënten beter konden verklaren, moesten worden uitgesloten. De placebo-gecontroleerde periode werd gevolgd door een open-label behandeling: Patiënten die ofwel symptomen van MS kregen of asymptomatisch waren gedurende drie jaar, afhankelijk van wat eerst kwam, werden ingedeeld om een actieve medicamenteuze behandeling te ondergaan in een open-label fase voor een bijkomende periode van twee jaar, waarbij de maximale totale behandelingsduur van 5 jaar niet werd overschreden. Van de 243 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren voor glatirameeracetaat, zetten 198 de glatirameeracetaat behandeling door in de open-label fase. Van de 238 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren naar placebo stapten 211 over op glatirameeracetaat behandeling in de open-label fase.

Gedurende de placebo-gecontroleerde periode die tot drie jaar duurde, vertraagde glatirameeracetaat de progressie vanaf het eerste klinische voorval tot aan klinisch definitieve multipale sclerose (CDMS) volgens de Poser criteria, op een statistisch significante en klinisch relevante wijze, overeenkomend met een risicoreductie van 45% (Hazard Ratio = 0,55; 95% BI [0,40; 0,77], p-waarde = 0,0005). Het aantal patiënten dat klinisch definitieve MS ontwikkelde bedroeg 43% in de placebogroep en 25% in de glatirameeracetaat-groep.

Het gunstige effect van de behandeling met glatirameeracetaat ten opzichte van placebo werd tevens aangetoond door twee secundaire MRI eindpunten, namelijk het aantal nieuwe T₂-laesies en de omvang van de T₂-laesies.

In de placebo-gecontroleerde fase met een gemiddelde behandelingsduur van 2,4 jaar werden in subgroepen *post-hoc* analyses uitgevoerd om het risico op de tweede aanval te bepalen bij patiënten die diverse kenmerken hadden bij baseline en die aldus een afspiegeling vormden van populaties met een hoog risico. Van de proefpersonen met tenminste één T₁, Gd-versterkte laesie en 9 of meer T₂ laesies bij baseline bleek 50% in de placebogroep klinisch definitieve MS te ontwikkelen versus 28% in de

glatirameeracetaat-groep. Bij proefpersonen met 9 of meer T₂-laesies bij baseline vond ontwikkeling tot klinisch definitieve MS plaats bij 45% in de placebogroep versus 26% in de glatirameeracetaat-groep. De invloed van vroegtijdige behandeling met glatirameeracetaat op de lange termijnontwikkeling van de ziekte is echter niet bekend, zelfs niet voor deze subgroepen met een hoog risico, omdat het onderzoek met name gericht was op de bepaling van de tijdsduur tot het tweede voorval. In elk geval dient de behandeling uitsluitend overwogen te worden bij patiënten bij wie is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben.

Het effect wat werd gezien tijdens de placebo-gecontroleerde fase hield aan tijdens de lange- termijn follow-up periode van maximaal 5 jaar. De tijd progressie van het eerste klinische voorval tot CDMS werd verlengd bij een vroege glatirameeracetaat behandeling ten opzichte van uitgestelde behandeling, dit toonde een vermindering van het risico van 41% ten opzichte van latere behandeling (hazard ratio = 0,59, 95% BI [0,44; 0,80], p-waarde = 0,0005). Het deel van de proefpersonen in de Uitgestelde Startgroep welke progressie van de ziekte toonden was hoger (49,6%) in vergelijking tot die in de Vroege Start-groep (32,9%).

Een consistent effect in het voordeel van een vroege behandeling ten opzichte van uitgestelde behandeling in de tijd werd aangetoond voor het aantal laesies op jaarbasis over de gehele onderzoeksperiode in nieuwe T₁ Gd-verbeterende laesies (verminderd met 54%, p <0,0001), nieuwe T₂ laesies (verminderd met 42%, p <0,0001) en nieuwe T₁ hypo-intense laesies (verminderd met 52%, p <0,0001). Een verminderend effect in het voordeel van vervroegde versus uitgestelde behandeling werd ook waargenomen voor het totaal aantal nieuwe T₁ Gd-verbeterende laesies (verminderd met 46%, p = 0,001), T₁ Gd-verbeterende laesie volume (een gemiddeld verschil van -0,06 ml p <0,001), als ook het totaal aantal nieuwe T₁ hypo-intense laesies (verminderd met 46%, p <0,001) gemeten over de gehele studieperiode.

Er werden geen merkbare verschillen waargenomen tussen de Vroege Start en de Uitgestelde Start cohorten wat betreft hypo intense T₁ laesievolume of atrofie van de hersenen gedurende 5 jaar. Analyse van hersenatrofie op basis van de laatst gemeten waarde (ingesteld bij behandeling) toonde echter een vermindering ten gunste van vroege behandeling met glatirameeracetaat (het gemiddelde verschil in percentage verandering in hersenvolume was 0,28%, p = 0,0209).

Sclerthon 20 mg/ml is een hybride geneesmiddel. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de MRI product index; <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies bij patienten zijn niet uitgevoerd. *In vitro* gegevens en een beperkte hoeveelheid gegevens bij gezonde vrijwilligers laten zien dat, na subcutane toediening, glatirameeracetaat gemakkelijk wordt geresorbeerd en dat een groot deel van de dosis al in het subcutane weefsel snel wordt afgebroken tot kleinere fragmenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nonklinische gegevens, betrekking hebbend op de farmacologische veiligheid, toxiciteit na herhaalde toediening, toxiciteit met betrekking tot voortplanting, genotoxiciteit of carcinogeniteit, laten geen extra risico zien voor de mens, afgezien van de informatie zoals opgenomen in de overige rubrieken van deze SmPC. Door het ontbreken van farmacokinetische gegevens bij de mens, is het niet mogelijk om grenswaarden in blootstelling te extrapoleren van dier naar mens.

Afzettingen van immuuncomplexen in de glomeruli van de nier werden gerapporteerd bij een klein aantal ratten en apen, die gedurende een periode van tenminste zes maanden werden behandeld. In een

twee jaar durende studie bij ratten, werd geen indicatie voor afzetting van immuuncomplexen in de glomeruli van de nier waargenomen.

Anafylaxie werd gerapporteerd na toediening aan gesensibiliseerde dieren (cavia's en muizen). De relevantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend.

Toxiciteit op de injectieplaats werd regelmatig gezien na herhaalde toediening bij dieren.

In ratten werd een lichte maar significante afname in de toename van het lichaamsgewicht waargenomen bij de nakomelingen die geboren waren uit moederdieren die tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding gedoseerd werden met subcutane dosering ≥ 6 mg/kg/dag (2,83 keer de maximale aanbevolen dagelijkse dosering voor een volwassene van 60 kg gebaseerd op mg/m²) in vergelijking met de controlegroep. Verder werden er geen andere significante effecten op de groei en ontwikkeling van het nageslacht waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Water voor injecties

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 - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Indien de voorgevulde spuiten niet in een koelkast bewaard kunnen worden, kunnen ze eenmalig bewaard worden bij kamertemperatuur (15°C - 25°C) tot maximaal één maand.

Als na deze periode van 1 maand, de glatirameeracetaat voorgevulde spuiten nog niet gebruikt zijn en nog in hun originele verpakking zitten, moeten deze weer bewaard worden in de koelkast (2°C tot 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De spuit voor eenmalig gebruik bestaat uit een glazen cilinder met geïntegreerde naald. Een rubberen stop (broombutyl, type 1) is aangebracht in de spuit ter afsluiting en werkt als een zuiger tijdens de injectie. Een zuigerstang wordt in de rubberen stop geschroefd. De naald is bedekt met een naaldbescherming.

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

- 4 voorgevulde spuiten.
- 7 voorgevulde spuiten.
- 10 voorgevulde spuiten.
- 28 voorgevulde spuiten.
- 30 voorgevulde spuiten.
- 90 (3x30) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend 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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sclerthon 20 mg/ml – RVG 115987

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 11 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 oktober 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.