

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 voorgevulde spuit (1 ml) met oplossing voor injectie bevat 40 mg glatirameeracetaat*, overeenkomend met 36 mg glatirameerbase.

*Glatirameeracetaat is het acetaatzout van synthetische polypeptiden 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 300 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 40 mg glatirameeracetaat (1 voorgevulde spuit), toegediend als subcutane injectie driemaal per week met tussenpozen van minimaal 48 uur.

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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van glatirameeracetaat bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Over het gebruik van glatirameeracetaat 40 mg/ml driemaal per week (t.i.w.) bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag glatirameeracetaat 40 mg/ml t.i.w. niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Speciale populaties

Ouderen

Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Glatirameeracetaat is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierinsufficiëntie (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.

Voor elke injectie dient een andere injectieplaats te worden gekozen 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 gevulde Sclerthon spuiten. Het apparaat is niet getest met andere gevulde 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 bij:

- 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 intramusculair 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 een van de volgende verschijnselen kan optreden: vasodilatatie (blozen), pijn op de borst, dyspneu, palpitaties of tachycardie (zie rubriek 4.8). De meeste

van deze symptomen zijn van korte duur en verdwijnen spontaan zonder sequelae. 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.

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 corticosteroiden werden behandeld.

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

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)

Bij alle klinische onderzoeken met glatirameeracetaat 20 mg/ml 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 20 mg/ml (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in glatirameeracetaat 20 mg/ml behandelde patiënten vs. placebo behandelde patiënten: erythem, pijn, zwelling, pruritus, oedeem, ontsteking en overgevoeligheid.

Een reactie die gepaard gaat met tenminste één of meer van de volgende symptomen is beschreven als de ‘Onmiddellijke Post-Injectie Reactie’: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, palpitations of tachycardie. 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 20 mg/ml 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 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 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 20 mg/dag 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 <1/1,000)	to “ 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	Huidcarcinoom		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfadenopathie*	Leukocytose, Leukopenie, Splénomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfologie		
Immuunsysteem- aandoeningen		Allergische reactie	Anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen			Struma, Hyperthyroïdie		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexie, Gewichtstoename*	Alcoholintolerantie, Jicht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumspiegel, Verlaagde serumferritinespiegel		
Psychische stoornissen	Angst*, Depressie	Nervositeit*	Abnormale dromen, Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordpoging		

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (>1/10,000 <1/1,000)	to “ 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 lesie, 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	Dyspneu*	Hoest, Seizoensrhinitis	Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme, Longaandoening, Het gevoel te stikken		

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot <1/100)	Zelden (>1/10,000 <1/1,000)	to “ 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, Oesofagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholelithiase, Leververgroting	Toxische hepatitis, Leverbeschadiging	Leverfalen**
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag*	Bloeduitstortingen, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria	Angio-oedeem, 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 tot <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			Postvaccinatiesyndroom		

*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. Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van glatirameeracetaat 20 mg/ml gezien tijdens de open-label follow-up periode van maximaal 5 jaar.

Glatirameeracetaat 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.

In 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 post-injection 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:

- Anafylactische reacties kunnen optreden kort na toediening van glatirameeracetaat, zelfs maanden tot jaren na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

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 de 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 patiënten met relapsing vormen van MS. Naar men aanneemt moduleert glatirameeracetaat immuunprocessen. Studies in proefdieren en MS-patiënten 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

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 recidieven, zijn afkomstig van één 12 maanden durende, placebogecontroleerde studie.

In de klinische hoofdstudies werd relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS) gekenmerkt door ofwel ten minste één gedocumenteerd recidief in de afgelopen 12 maanden, of ten minste twee gedocumenteerde recidieven in de afgelopen 24 maanden, of één gedocumenteerd recidief 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 recidieven. 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 1404 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 recidieven.

In vergelijking met placebo vertoonden patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40 mg/ml, driemaal per week, statistisch significante dalingen van betekenis in de metingen voor de primaire en secundaire resultaten, die consistent zijn met het behandel-effect 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
	GA (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).

Sclerthon: het percentage patiënten met een bevestigde invaliditeitsprogressie van 3 maanden (CDP (confirmed disability progression) was een verkennend eindpunt in een 12-maanden-durend placebogecontroleerd onderzoek (GALA). Drie maanden CDP werd ervaren door respectievelijk 3% en 3,5% van de met placebo en glatirameeracetaat behandelde patiënten (Odds ratio, OR [95% BI]: 1,182 [0,661, 2,117](p=0,5726)). Voor het onderzoek inclusief de open-label verlenging (tot 7 jaar), was de tijd tot 6-maands CDP een verkennend eindpunt. De hazard ratio (HR) [95% BI] voor het 'intent to treat'-cohort, waarbij de glatirameeracetaatgroep met vroege start werd vergeleken met de groep met de vertraagde start was 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

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

Sclerthon 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 patiënten 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, gen toxiciteit, carcinogeniteit of reproductietoxiciteit 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 tussen 15°C en 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.

2 voorgevulde spuiten.

3 voorgevulde spuiten.
12 voorgevulde spuiten.
36 (3x12) 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 40 mg/ml – RVG 119322

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 november 2017
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.