

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glatiramer acetate Teva, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg glatirameru octanu\*, co odpowiada 36 mg glatirameru zasady na ampułko-strzykawkę.

\* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 – 9000 daltonów. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną, nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jednak końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty roztwór

Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 300 mOsmol/L

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Glatiramer acetate Teva jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis [MS]*) (patrz punkt 5.1 w celu uzyskania ważnych informacji na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona).

Produkt Glatiramer acetate Teva nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Glatiramer acetate Teva powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

##### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych wynosi 40 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawane we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w odstępach co najmniej 48 godzin.

Obecnie nie jest wiadomo, jak długo należy leczyć pacjenta.

Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

##### Szczegółne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania octanu glatirameru u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania octanu glatirameru u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania octanu glatirameru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego octanu glatirameru nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Glatiramer acetate Teva podaje się podskórnie.

Pacjentów należy przeszkolić w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć, są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.

Produkt leczniczy Glatiramer acetate Teva jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Glatiramer acetate Teva i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Glatiramer acetate Teva należy podawać jedynie podskórnie. Produktu Glatiramer acetate Teva nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Lekarz prowadzący powinien wyjaśnić pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu octanu glatirameru mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenie gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.8). Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie octanem glatirameru i skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Może być zastosowane leczenie objawowe, jeżeli zdecyduje o tym lekarz.

Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych powyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania octanu glatirameru pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia.

W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i (lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne.

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Glatiramer acetate Teva.

W surowicy krwi pacjentów otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia octanu glatirameru wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich miano stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie miano zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco wyższym niż początkowo.

Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi ani, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną octanu glatirameru.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, czynność nerek powinna być kontrolowana w okresie podawania octanu glatirameru. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć.

Zaobserwowano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia octanem glatirameru.

Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia. W niektórych przypadkach reakcje te wystąpiły przy występowaniu takich okoliczności jak nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem uszkodzenia wątroby oraz poinformować ich, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przetrwanie stosowania octanu glatirameru.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczególnych badań interakcji między octanem glatirameru a innymi produktami leczniczymi.

Obserwacje pochodzące z istniejących badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na występowanie istotnych interakcji między octanem glatirameru a lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym jednocześnie przyjmowanymi kortykosteroidami przez okres do 28 dni.

Z badań *in vitro* wynika, że octan glatirameru we krwi jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza, lecz fenytoina lub karbamazepina nie wypierają go z tych połączeń ani same nie są przez niego wypierane. Niemniej jednak, należy ściśle kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze, z uwagi na to, że teoretycznie octan glatirameru może wpływać na dystrybucję substancji wiążących się z białkami osocza.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Aktualne dane dotyczące kobiet w ciąży wskazują, że octan glatirameru nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód/novorodka. Dotychczas brak jest istotnych danych epidemiologicznych. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania octanu glatirameru podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Właściwości fizykochemiczne i niewielkie wchłanianie po podaniu doustnym wskazują, że ekspozycja noworodków i (lub) niemowląt na octan glatirameru poprzez mleko ludzkie jest nieistotna. Nieinterwencyjne retrospektywne badanie z udziałem 60 niemowląt karmionych piersią przez matki, które stosowały octan glatirameru, w porównaniu z 60 niemowlętami matek, które nie stosowały żadnej terapii modyfikującej

przebieg choroby oraz ograniczone dane u ludzi uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały negatywnego wpływu octanu glatirameru.

Produkt leczniczy Glatiramer acetate Teva może być stosowany podczas karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Większość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru zgromadzono przy zastosowaniu octanu glatirameru 20 mg/ml podawanego we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę. Niniejszy punkt przedstawia zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, uzyskane w czterech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem octanu glatirameru 20 mg/ml podawanego raz na dobę i w jednym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem octanu glatirameru 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu.

Nie przeprowadzono w tym samym badaniu bezpośredniego porównania bezpieczeństwa stosowania między octanem glatirameru 20 mg/ml (podawanym codziennie) a 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu).

##### Octan glatirameru 20 mg/ml (podawany raz na dobę)

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem octanu glatirameru 20 mg/ml, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących octan glatirameru. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz była większa wśród pacjentów przyjmujących octan glatirameru 20 mg/ml (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących octan glatirameru 20 mg/ml w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.4). Reakcja taka może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu octanu glatirameru. Wystąpienie przynajmniej jednej składowej tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz 31% pacjentów przyjmujących octan glatirameru 20 mg/ml w porównaniu do 13% w grupie placebo.

Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych i doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu są opisane w poniższej tabeli. Dane z badań klinicznych uzyskano z czterech kluczowych badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych octanem glatirameru 20 mg/dobę i 509 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy. Trzy badania dotyczące postaci nawracającej stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS) obejmowały ogółem 269 pacjentów leczonych octanem glatirameru 20 mg/dobę oraz 271 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 35 miesięcy. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy kliniczny epizod i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* – CDMS) i obejmowało 243 pacjentów leczonych octanem glatirameru 20 mg/dobę i 238 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10)                                                                                                                                        | Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                      | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Zakażenie, grypa      | Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy* | Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyraczność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek                                                  |                               |                                                                  |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                       | Łagodny nowotwór skóry, nowotwór                                                                                                                                | Rak skóry                                                                                                                                 |                               |                                                                  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                       | Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*                                                                                                                       | Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, małopłytkowość, nieprawidłowy obraz limfocytów                                           |                               |                                                                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                       | Nadwrażliwość                                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |                               |                                                                  |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         |                       |                                                                                                                                                                 | Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy                                                                                               |                               |                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  |                       | Anoreksja, zwiększenie masy ciała*                                                                                                                              | Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi |                               |                                                                  |
| Zaburzenia psychiczne                                                | Niepokój*, depresja   | Nerwowość                                                                                                                                                       | Dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, stan pobudzenia maniakalnego, zaburzenia osobowości, próby samobójcze            |                               |                                                                  |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10)                                                                    | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego     | Bóle głowy            | Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie* | Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu strzałkowego, osłupienie, zaburzenia pola widzenia |                               |                                                                  |
| Zaburzenia oka                  |                       | Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*                                                         | Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie dotyczące gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zanik nerwu wzrokowego                                                                                                                                     |                               |                                                                  |
| Zaburzenia ucha i błędnika      |                       | Zaburzenia ucha                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                                                                  |
| Zaburzenia serca                |                       | Kołatania serca*, Częstoskurcz*                                                             | Skurcze dodatkowe serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa                                                                                                                                                                                                                   |                               |                                                                  |
| Zaburzenia naczyniowe           | Rozszerzenie naczyń*  |                                                                                             | Żylaki                                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |                                                                  |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Bardzo często (≥1/10)</b> | <b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>                                                                                               | <b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>                                                                                                                                                                              | <b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1000)</b>          | <b>Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność*                    | Kaszel, sezonowy nieżyt nosa                                                                                                     | Bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia                                                                                                                            |                                                  |                                                                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności*                    | Zaburzenia odbytniczo - odbytowe, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty* | Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, wrzód przełyku, zapalenie ozębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego |                                                  |                                                                         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                              | Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby                                                                                         | Kamica żółciowa, powiększenie wątroby, uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby                                                                                                                                    | Toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby | Niewydolność wątroby <sup>#</sup>                                       |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka*                     | Wylew podskórny lub dotkankowy, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka                                       | Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry                                                                                                                                           |                                                  |                                                                         |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Ból stawów, ból pleców*      | Ból szyi                                                                                                                         | Zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów                                                                                                                             |                                                  |                                                                         |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |                              | Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu                                                                              | Krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu                                                                                                                                                |                                                  |                                                                         |

| Klasyfikacja układów i narządów             | Bardzo często (≥1/10)                                                       | Często (≥1/100 do <1/10)                                                                                            | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)                                                                                                                                                                      | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) | Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |                                                                             |                                                                                                                     | Obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, priapizm, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy |                               |                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia* §, ból* | Dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia*, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka | Torbiel, objawy nadużycia alkoholu, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej                                          |                               |                                                                  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   |                                                                             |                                                                                                                     | Syndrom poszczenienny                                                                                                                                                                                    |                               |                                                                  |

\* Ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych octanem glatirameru niż w grupie osób przyjmujących placebo. Działanie niepożądane bez symbolu \* oznacza różnicę mniej niż lub równą 2%.

§ Określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różne rodzaje) dotyczy wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia, z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione oddzielnie w tabeli.

♣ Obejmuje określenia, które są związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu wstrzyknięcia.

# Zgłaszano kilka przypadków przeszczerpu wątroby.

W czwartym badaniu opisanym powyżej, po okresie kontrolowanego podawania placebo nastąpiła faza otwarta leczenia. Od czasu fazy otwartej do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka octanu glatirameru 20 mg/ml.

Rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000) doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktoidalnych były zebrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano octan glatirameru w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Octan glatirameru 40 mg/ml (podawany trzy razy w tygodniu)

Bezpieczeństwo stosowania octanu glatirameru 40 mg/ml było poddane ocenie na podstawie przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania klinicznego

obejmującego pacjentów z RRMS w łącznej liczbie 943 pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu i 461 pacjentów przyjmujących placebo przez 12 miesięcy.

Na ogół, rodzaj działań niepożądanych u pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z octanem glatirameru 20 mg/ml podawanym codziennie. W szczególności niekorzystne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions* – ISR) i natychmiastowe reakcje po wstrzyknięciu (ang. *immediate post-injection reactions* – IPIR) odnotowano w niższej częstotliwości dla octanu glatirameru 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu niż dla octanu glatirameru 20 mg/ml podawanego codziennie (odpowiednio 35,5% w porównaniu z 70% odnośnie ISR i 7,8% w porównaniu z 31% odnośnie IPIR).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane przez 36% pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml w porównaniu z 5% przyjmujących placebo. Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu była zgłaszana przez 8% pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml w porównaniu z 2% przyjmujących placebo.

Odnotowano kilka szczególnych działań niepożądanych:

- Występowanie reakcji anafilaktycznej odnotowano rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych octanem glatirameru 20 mg/ml w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Reakcję tą zgłosiło 0,3% pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml (niezbyt często:  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ).
- Nie zgłoszono martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- Rumień skóry i ból kończyny, których nie udokumentowano w związku z octanem glatirameru 20 mg/ml, zostały zgłoszone każde przez 2,1% pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).
- Polekowe uszkodzenie wątroby i toksyczne zapalenie wątroby zostały zgłoszone każde przez jednego pacjenta (0,1%) leczonego octanem glatirameru 40 mg/ml (niezbyt często:  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania octanu glatirameru (do 300 mg octanu glatirameru). Nie stwierdzono w tych przypadkach żadnych innych działań niepożądanych, niż wymienione w punkcie 4.8.

### Postępowanie

W razie przedawkowania należy obserwować pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX13

### Mechanizm działania

Mechanizm, dzięki któremu octanu glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśnione ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo, czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### *Rzutowo - remisyjna postać stwardnienia rozsianego*

Dowody potwierdzające skuteczność octanu glatirameru 40 mg/ml podawanego we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w zmniejszeniu częstości nawrotów wywodzą się z jednego kontrolowanego placebo badania trwającego 12 miesięcy.

W kluczowym badaniu klinicznym rzutowo – remisyjna postać stwardnienia rozsianego charakteryzowała się wystąpieniem co najmniej jednego udokumentowanego rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, co najmniej dwóch udokumentowanych rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub jednego udokumentowanego rzutu w okresie pomiędzy ostatnimi 12 a 24 miesiącami z przynajmniej jedną udokumentowaną zmianą, która ulega wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego wykonanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita liczba potwierdzonych rzutów. Drugorzędowe wyniki stwierdzone metodą rezonansu magnetycznego stanowiły skumulowana liczba nowych/powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych oraz skumulowana liczba zmian ulegających wzmocnieniu w obrazach T1-zależnych, w obydwu przypadkach mierzone w miesiącach 6 i 12.

Łącznie 1 404 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących octan glatirameru 40 mg/ml (n=943) lub placebo (n=461). Obie leczone grupy były porównywalne pod względem wyjściowych danych demograficznych, charakterystyki stwardnienia rozsianego i parametrów badania metodą rezonansu magnetycznego. Pacjenci mieli w medianie 2,0 nawrotów w okresie 2 lat przed badaniem przesiewowym.

W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, u pacjentów leczonych octanem glatirameru 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu wystąpiło znaczące i statystycznie istotne zmniejszenie w obrębie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, co odpowiada efektowi leczenia octanem glatirameru 20 mg/ml podawanym codziennie.

Poniższa tabela przedstawia wartości pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących populacji przewidzianej do leczenia (intent-to-treat):

| Punkt końcowy                                                                                   | Skorygowana uśredniona wartość szacunkowa |                 | Wartość p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|-----------|
|                                                                                                 | octan glatirameru (40 mg/ml) (N=943)      | Placebo (N=461) |           |
| Roczny wskaźnik rzutów (ARR)                                                                    | 0,331                                     | 0,505           | p<0,0001  |
| Bezwzględna różnica ryzyka* (95% przedziały ufności)                                            | -0,174 [-0,2841 do -0,0639]               |                 |           |
| Skumulowana liczba nowych/powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w miesiącach 6 i 12 | 3,650                                     | 5,592           | p<0,0001  |
| Wskaźnik częstości** (95% przedziały ufności)                                                   | 0,653 [0,546 do 0,780]                    |                 |           |
| Skumulowana liczba zmian ulegających wzmocnieniu w obrazach T1-zależnych                        | 0,905                                     | 1,639           | p<0,0001  |

|                                               |                        |  |  |
|-----------------------------------------------|------------------------|--|--|
| w miesiącach 6 i 12                           |                        |  |  |
| Wskaźnik częstości** (95% przedziały ufności) | 0,552 [0,436 do 0,699] |  |  |

\* Bezwzględna różnica ryzyka jest zdefiniowana jako różnica pomiędzy skorygowanym średnim ARR (ang. annualized relapse rate) octanu glatirameru 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu i skorygowanym średnim ARR w grupie placebo.

\*\* Wskaźnik częstości (ang. rate ratio) jest zdefiniowany jako stosunek pomiędzy skorygowaną uśrednioną wartością dotyczącą octanu glatirameru 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu oraz placebo.

Nie przeprowadzono w tym samym badaniu bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania między octanem glatirameru 20 mg/ml (podawanym codziennie) a 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu).

Octan glatirameru 40 mg/ml: odsetek pacjentów z 3-miesięcznym potwierdzonym postępem niesprawności (ang. confirmed disability progression – CDP) był badany punktem końcowym w 12-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo (GALA). 3-miesięcznego potwierdzonego postępu niesprawności (CDP) doświadczyło odpowiednio 3% pacjentów z grupy kontrolnej i 3,5% z grupy leczonej octanem glatirameru (iloraz szans, OR [przedział ufności =95%]: 1,182 [0,661, 2,117]) (p=0,5726). Łącznie z przedłużoną fazą otwartą badania (do 7 lat), czas do 6-miesięcznego potwierdzonego postępu niesprawności (CDP) stanowił badany punkt końcowy. Współczynnik ryzyka (HR) [przedział ufności =95%] dla kohorty z zamiarem leczenia (intent-to-treat), porównując grupę z wcześniej rozpoczętym leczeniem z użyciem octanu glatirameru do grupy z później rozpoczętym leczeniem, wynosił 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

Obecnie nie ma danych wskazujących na celowość stosowania octanu glatirameru u pacjentów z postacią pierwotnie lub wtórnie postępującą (ang. *primary/secondary progressive multiple sclerosis*).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi octanu glatirameru u ludzi. Dane z badań *in vitro* oraz ograniczone dane z badań z udziałem zdrowych ochotników wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru podskórnie, substancja czynna produktu jest szybko wchłaniana, a duża część dawki jest szybko rozkładana do mniejszych fragmentów już w tkance podskórnej.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, oprócz informacji zawartych w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ze względu na brak danych o właściwościach farmakokinetycznych u ludzi, nie można ustalić stosunku marginesów bezpieczeństwa po ekspozycji u ludzi i zwierząt.

U małej liczby szczurów i małp, którym podawano produkt przez okres co najmniej 6 miesięcy, stwierdzono występowanie złogów kompleksów odpornościowych w kłębuszkach nerkowych. W badaniu na szczurach, którym podawano octan glatirameru przez okres 2 lat, nie stwierdzono cech złogów kompleksów odpornościowych w kłębuszkach nerkowych.

Opisywano reakcje anafilaktyczne po wstrzyknięciu octanu glatirameru uczulonym zwierzętom (świnki morskie lub myszy). Nie wiadomo, czy to stwierdzenie ma znaczenie dla ludzi.

Po wielokrotnym podawaniu zwierzętom często stwierdzano działanie toksyczne w miejscu wstrzyknięcia.

U szczurów obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa urodzonego przez matki leczone podczas ciąży i podczas laktacji dawkami podskórnymi  $\geq 6$  mg/kg mc./dobę (2,83-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka dla dorosłego o masie ciała 60 kg w mg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do kontroli. Nie zaobserwowano żadnych innych znaczących skutków dla wzrostu i rozwoju behawioralnego potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać ampułko-strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Jeśli ampułko-strzykawki nie mogą być przechowywane w lodówce, jednorazowo można je przechowywać w temperaturze pomiędzy 15°C – 25°C do 1 miesiąca.

Po tym okresie 1 miesiąca, jeśli ampułko-strzykawki nie zostały zużyte i wciąż znajdują się w oryginalnym opakowaniu, muszą być ponownie umieszczone i przechowywane w lodówce (2°C - 8°C).

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I, z tłokiem z polipropylenu lub polistyrenu, z korkiem z gumy bromobutyłowej, z zamocowaną igłą i osłonką na igłę.

Każda ampułko-strzykawka umieszczona w blistrze PVC oraz tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Glatiramer acetate Teva dostępny jest w opakowaniach po 3 lub 12 ampułko-strzykawkę zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 36 (3 opakowania po 12) ampułko-strzykawkę zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25041

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Listopad 2022 r.