

1. IME ZDRAVILA

Remurel 20 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (1 ml) z raztopino za injiciranje vsebuje 20 mg glatiramer acetata*, kar ustreza 18 mg glatiramerja (v osnovni obliki).

*Glatiramer acetat je acetatna sol sintetičnih polipeptidov, ki vsebuje štiri naravno prisotne aminokisliline: L-glutaminsko kislino, L-alanin, L-tirosin in L-lizin, v naslednjem razponu moljskih deležev: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 in 0,300-0,374. Povprečna molekulska masa glatiramer acetata je v razponu 5,000-9,000 daltonov. Zaradi svoje kompleksnosti sestave, ne more biti nobenemu specifičnemu polipeptidu v celoti določeno zaporedje aminokislin, čeprav končna sestava glatiramer acetata ni v celoti naključna.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta/rjavkasta raztopina brez vidnih delcev.
Raztopina za injiciranje ima pH 5,5-7,0, osmolalnost pa je približno 265 mOsmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glatiramer acetat je indiciran za zdravljenje recidivnih oblik multiple skleroze (MS) (glejte poglavje 5.1 za pomembne informacije o populaciji, za katero je bila ugotovljena učinkovitost).

Glatiramer acetat ni indiciran pri bolnikih s primarno ali sekundarno napredujočo MS.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uvajanje zdravljenja z glatiramer acetatom mora nadzorovati nevrolog ali zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem MS.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg glatiramer acetata (ena napolnjena injekcijska brizga), injiciranega kot subkutana injekcija enkrat na dan.

Trenutno ni podatkov, kako dolgo naj traja zdravljenje.

Odločitev o dolgoročnem zdravljenju naj lečeči zdravnik sprejme za vsakega posameznega bolnika.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost glatiramer acetata pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

Vendar pa nekaj objavljenih podatkov kaže, da je varnostni profil pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, ki so subkutano prejeli glatiramer acetat 20 mg vsak dan, primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih.

Za uporabo glatiramer acetata pri otrocih, mlajših od 12 let, ni dovolj podatkov za kakšno koli priporočilo glede njegove uporabe. Uporaba glatiramer acetata zato pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Uporaba glatiramer acetata pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana.

Bolniki z okvaro ledvic

Uporaba glatiramer acetata pri bolnikih z ledvično okvaro ni bila posebej raziskana (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Glatiramer acetat se uporablja subkutano.

Zdravstveno osebje mora bolnika poučiti o tehnikah samoinjiciranja in ga nadzirati ob prvi uporabi ter 30 minut po tem.

Vsakič se mora izbrati drugo mesto injiciranja, s čimer se zmanjša možnost kakršnegakoli draženja ali bolečine na mestu injiciranja. Mesto samoinjiciranja lahko izberemo na trebuhu, nadlaktih, bokih ali stegnih.

Na voljo je AUTOXON avtoinjektor pripomoček za injiciranje v kolikor bi želel pacient sam injicirati zdravilo. Pripomoček za injiciranje AUTOXON avtoinjektor je naprava za lastno injiciranje, ki se ga uporablja z zdravilom Remurel napolnjeno injekcijsko brizgo in ni bil testiran z drugimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami. AUTOXON avtoinjektor pripomoček za injiciranje se uporablja skladno s priporočili v navodilu proizvajalca medicinskega pripomočka.

4.3 Kontraindikacije

Glatiramer acetat je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti na učinkovino (glatiramer acetat) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glatiramer acetat uporabljamo samo subkutano. Ne smemo ga uporabljati intravensko ali intramuskularno.

Lečeči zdravnik mora bolniku pojasniti, da se lahko v nekaj minutah po injiciranju glatiramer acetata pojavi reakcija z vsaj enim od naštetih simptomov: vazodilatacija (rdečica), bolečina v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija (glejte poglavje 4.8). Večina teh simptomov je kratkotrajnih in izzvenijo sami brez posledic. Če se pojavi hud neželen učinek, mora bolnik nemudoma prekiniti zdravljenje z glatiramer acetatom in o tem obvestiti lečečega zdravnika ali zdravnika z nujne zdravniške pomoči, ki se lahko odloči za uvedbo simptomatskega zdravljenja.

Ni dokazov, ki bi nakazovali, da je tveganje za pojav teh reakcij pogostejše pri določenih skupinah bolnikov. Vseeno priporočamo previdnost ob uporabi glatiramer acetata pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi boleznimi. Te bolnike je treba med zdravljenjem redno spremljati.

Redko so poročali o konvulzijah in/ali anafilaktoidih ali alergijskih reakcijah.

Redko se lahko pojavijo resne preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, anafilaksija ali urtikarija). Zdravljenje z glatiramer acetatom moramo prekiniti, kadar so reakcije hude in bolnika ustrezno zdraviti.

Med dolgotrajnim dnevnim zdravljenjem z glatiramer acetatom so v serumu bolnikov odkrili

glatiramer acetat-reaktivna protitelesa. Največja koncentracija protiteles je bila dosežena po povprečnem trajanju zdravljenja 3-4 mesece, nato pa je padla in se ustalila pri koncentraciji, nekoliko večji kot na začetku zdravljenja.

Ni dokazano, da bi glatiramer acetat-reaktivna protitelesa izničila ali vplivala na klinično učinkovitost glatiramer acetata.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z glatiramer acetatom spremljati ledvično funkcijo. Čeprav ni dokazov o nalaganju imunskih kompleksov v glomerulih, te možnosti ne moremo izključiti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja glatiramer acetata z drugimi zdravili uradno niso ovrednotili.

Ugotovitve iz obstoječih kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja ne kažejo nobenih pomembnih interakcij glatiramer acetata s terapijami, ki se pogosto uporabljajo pri bolnikih z MS, tudi ob sočasni uporabi kortikosteroidov do 28 dni.

Poskusi *in vitro* so pokazali, da se glatiramer acetat v krvi močno veže na plazemske beljakovine, vendar ga fenitoin ali karbamazepin s plazemskih beljakovin ne izpodrivata, hkrati pa tudi glatiramer acetat ne izpodriva fenitoina ali karbamazena. Teoretično je vseeno možno, da glatiramer acetat vpliva na porazdelitev zdravil, ki se vežejo na plazemske beljakovine, zato je treba skrbno spremljati sočasno uporabo takih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi glatiramer acetata pri nosečnicah ne kažejo na njegovo malformacijsko ali feto/neonatalno toksičnost. Relevantni epidemiološki podatki trenutno niso na voljo. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi glatiramer acetata, razen če korist zdravljenja za mater odtehta tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se glatiramerjev acetat ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Pri podganah niso opazili nobenih pomembnih učinkov na potomce, razen nekoliko slabšega pridobivanja telesne mase pri potomcih mater, ki so prejemale zdravilo v času brejosti in laktacije (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti zdravljenje z zdravilom glatiramer acetat ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželene učinki

V vseh kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši neželeni učinki reakcije na mestu injiciranja, o njih pa je poročala večina bolnikov, ki so prejemali glatiramer acetat. V nadzorovanih študijah je bil delež bolnikov, ki so poročali o vsaj enkratni reakciji na mestu injiciranja, večji pri bolnikih, zdravljenih z glatiramer acetatom (70 %), kot pri bolnikih, ki so prejemali injekcije placeba (37 %). Reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali najpogosteje (v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja glatiramer acetata), so bile eritem, bolečina, zatrdlina, srbenje, edem, vnetje in preobčutljivost, v redkih primerih pa so se pojavile lipoatrofija in kožne nekroze.

Za reakcijo, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, je značilen vsaj eden ali več od naslednjih simptomov: vazodilatacija (pordelost), bolečina v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija (glejte poglavje 4.4). Reakcija se lahko pojavi v nekaj minutah po injiciranju glatiramer acetata. Vsaj eden od simptomov reakcije, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, se je pojavil najmanj enkrat pri 31 % bolnikov, ki so se zdravili z glatiramer acetatom, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Vsi neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri bolnikih, zdravljenih z glatiramer acetatom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so predstavljeni v spodnji preglednici. Podatki so bili pridobljeni v štirih ključnih, dvojno slepih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih, s skupaj 512 bolniki, ki so prejeli glatiramer acetat, in 509 bolniki, ki so prejeli placebo, oboji do 36 mesecev. V tri preskušanja pri bolnikih z recidivno-remitentno MS (RRMS - *relapsing-remitting multiple sclerosis*) je bilo vključenih skupno 269 bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat, in 271 bolnikov, ki so prejeli placebo, obe skupini do 35 mesecev. V četrto preskušanje, pri bolnikih, ki so doživeli prvo klinično epizodo in so imeli visoko tveganje za razvoj klinično izražene multiple skleroze, je bilo vključenih 243 bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat, in 238 bolnikov, ki so prejeli placebo, obe skupini do 36 mesecev.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba, gripa	bronhitis, gastroenteritis, Herpes simplex, vnetje srednjega ušesa, rinitis, zobni absces, vaginalna kandidiaza*	absces, celulitis, furunkel, herpes zoster, pielonefritis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		benigna novotvorba na koži, novotvorba	rak kože
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija*	levkocitoza, levkopenija, splenomegalija, trombocitopenija, nenormalna morfologija limfocitov
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			golša, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, povečanje telesne mase*	alkoholna intoleranca, protin, hiperlipidemija, zvišane ravni natrija v krvi, znižane ravni feritina v serumu
Psihiatrične motnje	anksioznost*, depresija	živčnost	nenavadne sanje, zmedenost, evforičnost, halucinacije, sovražno razpoloženje, manija, osebnostne motnje, poskus samomora
Bolezni živčevja	glavobol	disgevizija, hipertoničnost, migrena, motnje govora,	sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, konvulzije,

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
		sinkopa, tremor*	disgrafija, disleksija, distonija, motnje motorike, mioklonus, nevritis, živčnomišična blokada, nistagmus, paraliza, paraliza peronealnega živca, stupor, motnje vidnega polja
Očesne bolezni		dvojni vid, bolezni oči*	katarakta, poškodba roženice, suho oko, očesna krvavitev, povešanje očesne veke, midriaza, atrofija optičnega živca
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolezni ušes	
Srčne bolezni		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinusna bradikardija, paroksizmalna tahikardija
Žilne bolezni	vazodilatacija*		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja*	kašelj, sezonski rinitis	apneja, krvavitev iz nosu, hiperventilacija, krč glotisa, bolezen pljuč, občutek dušenja
Bolezni prebavil	navzea*	anorektalne bolezni, zaprtje, zobni karies, dispepsija, disfagija, nezmožnost zadrževanja blata, bruhanje*	kolitis, polipi v kolonu, enterokolitis, spahovanje, ulcerozni ezofagitis, periodontitis, rektalna krvavitev, povečanje žleze slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni jetrni testi	holelitiaza, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	ekhimoza, prekomerno znojenje, srbečica, bolezni kože*, koprivnica	angioedem, kontaktni dermatitis, nodozni eritem, kožni vozlič
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečina v hrbtu*	bolečina v vratu	artritis, burzitis, bolečina v boku, atrofija mišic, osteoartritis
Bolezni sečil		urgenca odvajanja urina, polakisurija, zadrževanje urina	hematurija, nefrolitiaza, bolezni urinarnega trakta, nenormalni izvidi preiskave urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			splav
Motnje reprodukcije in dojk			povečanje prsi, erektilna disfunkcija, prolaps

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
			medenice, priapizem, bolezni prostate, nenormalen bris materničnega vratu, bolezni mod, vaginalna krvavitev, vulvovaginalne bolezni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, bolečina v prsnem košu*, reakcije na mestu injiciranja*§, bolečina*	drgetanje (mrzlica)*, edem obraza*, atrofija na mestu injiciranja*, lokalna reakcija*, periferen edem, edem, povišana telesna temperatura	cista, učinek, podoben slabemu počutju po prekomernem uživanju alkohola, hipotermija, reakcija, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, vnetje, nekroza na mestu injiciranja, bolezni sluznic
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			postvakcinalen sindrom

*Pogostnost neželenega učinka je bila za več kot 2 % ($> 2/100$) večja pri bolnikih, zdravljenih z glatiramer acetatom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki brez oznake * predstavljajo razliko, ki je manjša ali enaka 2 %.

§ Izraz »reakcije na mestu injiciranja« (različnih vrst) združuje vse neželene učinke, ki so se pojavili na mestu injiciranja, razen atrofije na mestu injiciranja in nekroze na mestu injiciranja, ki sta v preglednici omenjeni posebej.

♣ Vključuje stanja, ki so povezana z lokalizirano lipoatrofijo na mestu injiciranja.

V četrtem zgoraj omenjenem preskušanju je s placebom primerjanem obdobju sledila odprta faza zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Med odprtim obdobjem spremljanja, ki je trajalo do 5 let, niso opazili sprememb v znanem varnostnem profilu glatiramer acetata.

V nekontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z glatiramer acetatom, ter v obdobju trženja glatiramer acetata so bila pridobljena poročila o naslednjih neželenih učinkih: preobčutljivostne reakcije (vključno z redko pojavljeno anafilaksijo ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja glatiramer acetata (do 300 mg glatiramer acetata). Ti primeri so bili povezani izključno z neželenimi učinki, ki so že navedeni v poglavju 4.8.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika nadzorovati in uvesti ustrezno simptomatsko ter podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti.
Oznaka ATC: L03AX13.

Mehanizem delovanja

Mehanizem terapevtskega delovanja glatiramerijevega acetata pri recidivnih oblikah MS, ni povsem pojasnjen, vendar se domneva, da vključuje spremembo imunskih procesov. Študije na živalih in bolnikih z MS kažejo, da glatiramerjev acetat deluje na prirojene imunske celice, vključno z monociti, dendritičnimi celicami in B celicami, ki nato spreminjajo prilagoditvene funkcije B in T celic in inducirajo protivnetno in regulatorno citokinsko sekrecijo. Ali je terapevtski učinek posredovan z zgoraj opisanimi celičnimi učinki ni znano, saj je patofiziologija MS le delno razumljena.

Klinična učinkovitost in varnost

RRMS:

Skupno je bilo v treh kontroliranih preskušanih zdravljenih 269 bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat. V prvo, dve leti trajajočo študijo, je bilo vključenih 50 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat = 25, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 25), z diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze glede na takrat veljavne standarne kriterije in ki so imeli vsaj dva napada nevrološke disfunkcije (poslabšani) v predhodnih dveh letih. V drugo študijo je bilo z uporabo enakih vključitvenih kriterijev vključenih 251 bolnikov in je trajala do 35 mesecev (število bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat = 125, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 126). V tretjo, devetmesečno študijo, je bilo vključenih 239 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat = 119, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 120). Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v prvi in drugi študiji z dodatnim kriterijem, da so morali imeti bolniki vsaj eno z gadolinijem označeno lezijo, vidno ob pregledu z magnetno resonanco.

V kliničnih preskušanih se je število zagonov bolezni pri bolnikih z MS, ki so prejeli glatiramer acetat, značilno zmanjšalo v primerjavi s številom zagonov bolezni pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Delež zagonov se je v največji primerjalni študiji zmanjšal za 32 %, in sicer z 1,98 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, na 1,34 pri bolnikih, ki so prejeli glatiramer acetat.

Podatki o izpostavljenosti so na voljo za obdobje do dvanajst let za 103 bolnike, zdravljene z glatiramer acetatom.

Glatiramer acetat je v primerjavi s placebom pokazal koristne učinke tudi na parametre MRI, pomembne za recidivno-reminentno MS.

Glatiramer acetat 20 mg/ml: V kontrolirani študiji 9001/9001E, ki je vključevala 251 bolnikov, katere so spremljali do 35 mesecev (vključno s podaljšano slepo fazo študije 9001E po zaključeni študiji 9001), je bil skupni procent bolnikov, ki so potrjeno razvili 3-mesečno napredovanje invalidnosti, 29,4% za placebo in 23,2% za bolnike zdravljene z glatiramer acetatom (p=0,199).

Ni podatkov o vplivu zdravljenja z glatiramer acetatom na trajanje ali intenziteto zagona bolezni.

Dokazov za uporabo glatiramer acetata pri primarno ali sekundarno napredovali bolezni trenutno ni.

Enkratni klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo:

Pri bolnikih z ustrezno definirano, enkratno, unifokalno nevrološko manifestacijo in magnetnoresonančno vidnimi značilnostmi, ki kažejo na veliko verjetnost MS (vsaj dve T2 cerebralni leziji s premerom nad 6 mm na magnetni resonanci), so izpeljali eno s placebom primerjano študijo s 481 bolniki (glatiramer acetat n=243, placebo n=238). Izključiti so morali vse druge bolezni, razen MS, s katerimi bi lahko boljše razložili znake in simptome pri omenjenih bolnikih. S placebom primerjanemu obdobju je sledila odprta faza zdravljenja: V skupino, ki je prejela zdravilo, so bili za dodatno obdobje dveh let v odprti fazi vključeni bolniki, ki so imeli simptome MS ali niso imeli simptomov bolezni tri leta, karkoli se je pojavilo prej. Trajanje zdravljenja ni smelo skupno preseči 5 let.

Od 243 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v skupino zdravljenih z glatiramer acetatom, jih je v odprti fazi 198 nadaljevalo z zdravljenjem. Od 238 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v skupino s placebom, jih je v odprti fazi 211 prešlo na zdravljenje z glatiramer acetatom.

Med obdobjem, ki je bilo primerjano s placebom in je potekalo do treh let, je glatiramer acetat v skladu s Poserjevimi kriteriji statistično značilno in klinično pomembno zakasnil napredovanje bolezni od prvega kliničnega dogodka do klinično izražene multiple skleroze (CDMS - *clinically definite multiple sclerosis*). Tveganje se je zmanjšalo za 45 % (razmerje tveganja = 0,55; 95 % interval zaupanja [0,40; 0,77], p=0,0005). Delež bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala do CDMS, je bil 43 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 25 % pri bolnikih, ki so prejeli glatiramer acetat.

Prednost zdravljenja z glatiramer acetatom pred placebom sta pokazala tudi dva sekundarna opazovana dogodka na magnetnoresonančnem slikanju, in sicer število novih T2 lezij in volumen T2 lezij.

Post-hoc analizo podskupin so izpeljali pri bolnikih z različnimi osnovnimi značilnostmi, s čimer so želeli identificirati populacijo z visokim tveganjem za pojav drugega napada. Pri bolnikih, ki so imeli ob začetnem magnetnoresonančnem slikanju vsaj eno T1 z gadolinijem označeno lezijo in 9 ali več T2 lezij, je v 2,4 leta prišlo do poslabšanja bolezni do CDMS pri 50 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v primerjavi z 28 % bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat. Pri bolnikih, ki so imeli na začetku 9 ali več T2 lezij, je prišlo v 2,4 leta do poslabšanja bolezni do CDMS pri 45 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v primerjavi s 26 % bolnikov, ki so prejeli glatiramer acetat. Vendar vpliv zgodnjega zdravljenja z glatiramer acetatom na dolgotrajni razvoj bolezni ni znan niti pri omenjenih podskupinah z velikim tveganjem, saj je bila študija načrtovana predvsem za pridobitev ocene o času, ki je potreben do pojava drugega dogodka. V vsakem primeru je potrebno o zdravljenju razmisliti le pri bolnikih, z visokim tveganjem.

Učinek, izražen v s placebom primerjani fazi, se je ohranil v dolgotrajnem obdobju spremljanja, do 5 let. Čas napredovanja od prvega kliničnega dogodka do CDMS je bil podaljšan z zgodnjim zdravljenjem z glatiramer acetatom v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem, kar se je pokazalo z 41 % zmanjšanjem tveganja pri zgodnjem v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem (razmerje tveganja = 0,59; 95 % interval zaupanja [0,44; 0,80], p=0,0005). Delež oseb v skupini z zakasnjnim zdravljenjem, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, je bil večji (49,6 %) v primerjavi z deležem v skupini zgodnjega zdravljenja (32,9 %).

Konsistentni učinek v prid zgodnjemu zdravljenju v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem skozi čas je bil izkazan na letnem številu lezij v obdobju celotne študije, na novih T1 z gadolinijem označenih lezijah (zmanjšanje za 54 %; p < 0,0001), na novih T2 lezijah (zmanjšanje za 42 %; p < 0,0001) in na novih T1 hipointenzivnih lezijah (zmanjšanje za 52 %; p < 0,0001). Učinek zmanjšanja v prid zgodnjemu v primerjavi z zakasnjnim zdravljenjem so prav tako opazili na celokupnem številu novih T1 z gadolinijem označenih lezij (zmanjšanje za 46 %; p=0,001), na volumnu T1 z gadolinijem označene lezije (srednja razlika -0,06 ml; p < 0,001), kakor tudi na celokupnem številu novih T1 hipointenzivnih lezij (zmanjšanje za 46 %; p < 0,001), merjenih med celotnim potekom študije.

Med kohortami zgodnjega zdravljenja in zakasnjenege zdravljenja ni bilo občutnih razlik niti v volumnu T1 hipointenzivne lezije niti v atrofiji možganov v obdobju 5 let. Analiza atrofije možganov pa je pri zadnji opazovani vrednosti (prilagojeni izpostavljenosti zdravljenja) pokazala zmanjšanje v

prid zgodnjemu zdravljenju z glatiramer acetatom (srednja razlika v odstotkih sprememb volumna možganov je bila 0,28 %; p=0,0209).

Zdravilo Remurel je hibridno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani HMA (MRI Product Index), <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetičnih študij pri bolnikih niso izvedli. *In vitro* podatki in omejeni podatki, zbrani pri zdravih prostovoljcih, so pokazali, da se subkutano injiciran glatiramer acetat dobro absorbira in da se večji del odmerka že v podkožju razgradi na manjše fragmente.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, na osnovi klasičnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tistih, ki so opisana v drugih poglavjih SmPC-ja.

Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih podatkov pri ljudeh ni mogoče določiti mej izpostavljenosti med živalmi in ljudmi.

Pri majhnem številu podgan in opic, ki so jim dajali glatiramer acetat vsaj 6 mesecev, so poročali o odlaganju imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih. V dveletni študiji na podganah niso ugotovili odlaganja imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih.

Po dajanju glatiramer acetata senzibiliziranim živalim (budre ali miši) je prišlo do takojšnje preobčutljivosti. Ni znano, ali je ta podatek pomemben za človeka.

Toksičnost na mestu injiciranja je bila pogosta pri večkratni uporabi na živalih.

Pri podganah so pri subkutanih odmerkih ≥ 6 mg/kg/dan opazili rahlo, a statistično značilno zmanjšanje pridobivanja telesne mase pri potomcih, rojenih samicam, zdravljenih v času brejosti in laktacije (2,83-kratni največji priporočeni dnevni odmerek za 60 kg odraslo osebo na podlagi mg/m²) v primerjavi s kontrolo. Drugih pomembnih učinkov na rast potomcev in vedenjski razvoj niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Kadar napolnjenih injekcijskih brizg ni mogoče shraniti v hladilniku, jih lahko shranjujete pri temperaturi od 15 °C do 25 °C, za enkratno obdobje do največ enega meseca. Če po enem mesecu napolnjenih brizg z glatiramer acetatom ne porabite in so še vedno v originalni ovojnini, jih morate ponovno shraniti v hladilnik (2 °C – 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ovojnina je sestavljena iz steklene injekcijske brizge za enkratno uporabo z integrirano iglo. Gumijasti zamašek (bromobutil, tip 1) je nameščen v cevi brizge in deluje kot bat med injiciranjem. Potisna palica je privita v gumijasti zamašek. Igla je prekrita s ščitnikom igle.

Volumen raztopine v injekcijski brizgi je 1,0 ml.

7 napolnjenih injekcijskih brizg
28 napolnjenih injekcijskih brizg
30 napolnjenih injekcijskih brizg
90 (3x30) napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo.

Neporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alvogen IPCo S.àr.l
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02156/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 8. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.2.2020