

## 1. IME ZDRAVILA

Remurel 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 napolnjena injekcijska brizga (1 ml) raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg glatiramerijevega acetata\*, kar ustreza 36 mg glatiramerja (v osnovni obliki).

\* Glatiramerijev acetat je acetatna sol sintetičnih polipeptidov, ki vsebuje štiri v telesu naravno prisotne aminokisliline v naslednjem razponu molskih deležev: L-glutaminska kislina (0,129 - 0,153), L-alanin (0,392 - 0,462), L-tirozin (0,086 - 0,100) in L-lizin (0,300 - 0,374). Povprečna molekulska masa glatiramerijevega acetata je v razponu 5.000-9.000 daltonov. Zaradi svoje kompleksne sestave, ni mogoče v celoti opredeliti nobenega specifičnega polipetida, vključno z določevanjem aminokislinskega zaporedja, čeprav sestava končnega glatiramerijevega acetata ni popolnoma naključna.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena/rjavkasta raztopina brez vidnih delcev.

Raztopina za injiciranje ima pH 5,5-7,0, osmolalnost pa je približno 300 mOsmol/l.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 40 mg glatiramerijevega acetata (ena napolnjena injekcijska brizga), injiciranega kot subkutana injekcija trikrat na teden z vsaj 48-urnim presledkom.

Trenutno ni podatkov, kako dolgo naj traja zdravljenje.

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

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### Starejši

Uporaba glatiramerijevega acetata pri starejših ni bila posebej raziskana.

##### Ledvična okvara

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

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost glatiramerijevega acetata pri otrocih in mladostniki nista bili dokazani. Za uporabo glatiramerijevega acetata 40 mg/ml trikrat na teden pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni dovolj podatkov za kakšno koli priporočilo glede njegove uporabe. Uporaba glatiramerijevega acetata 40 mg/ml trikrat na teden zato pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Glatiramerijev acetat se uporablja subkutano.

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

Vsak dan mora biti izbrano 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 pripomoček Autoxon, če si želijo bolniki injicirati zdravilo z injekcijsko napravo. Pripomoček Autoxon je avtoinjektor, ki se uporablja z napolnjenimi injekcijskimi brizgami z glatiramerijevim acetatom in ni bil preizkušen z drugimi injekcijskimi brizgami. Pripomoček Autoxon mora biti uporabljen v skladu s priporočili v navodilih za uporabo izdelovalca tega pripomočka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Glatiramerijev acetat je kontraindiciran pri:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Glatiramerijev acetat se uporablja samo subkutano. Ne sme se ga uporabljati intravensko ali intramuskularno.

Lečeči zdravnik mora bolniku pojasniti, da se lahko v nekaj minutah po injiciranju glatiramerijevega acetata pojavi reakcija z najmanj 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 glatiramerijevim 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 glatiramerijevega acetata pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi boleznimi. Te bolnike je treba med zdravljenjem redno spremljati.

Redko so poročali o konvulzijah in/ali anafilaktoidnih ali alergijskih reakcijah. Redko se lahko pojavijo resne preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, anafilaksija ali urtikarija). Zdravljenje z glatiramerijevim acetatom moramo prekiniti, kadar so reakcije hude in bolnika ustrezno zdraviti.

Med dolgotrajnim dnevnim zdravljenjem z glatiramerijevim acetatom so v serumu bolnikov odkrili glatiramerijev 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 glatiramerijev acetat-reaktivna protitelesa izničila ali vplivala na klinično učinkovitost glatiramerijevega acetata.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z glatiramerijevim 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 glatiramerijevega acetata z drugimi zdravili uradno niso ovrednotili.

Ni podatkov o medsebojnem delovanju z interferonom beta.

Pri bolnikih, ki so sočasno z glatiramerijevim acetatom jemali kortikosteroide so poročali o zvečani pojavnosti reakcij na mestu injiciranja.

Poskusi *in vitro* so pokazali, da se glatiramerijev acetat v krvi močno veže na plazemske beljakovine, vendar ga fenitoin ali karbamazepin s plazemskih beljakovin ne izpodrivata, hkrati pa tudi glatiramerijev acetat ne izpodriva fenitoina ali karbamazena. Teoretično je vseeno možno, da glatiramerijev 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). Trenutni podatki o uporabi glatiramerijevega acetata 20 mg/ml pri nosečnicah ne kažejo na pojavnost malformacij ali toksičnosti za plod/novorojenca. Podatki o uporabi glatiramerijevega acetata 40 mg/ml so v skladu s temi ugotovitvami. Trenutno ni na voljo ustreznih epidemoloških podatkov. Iz previdnosti se je med nosečnostjo bolje izogniti uporabi glatiramerijevega acetata, razen če koristi zdravljenja za mater odtehtajo tveganja za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se glatiramerijev 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 Remurel ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Večina podatkov o varnosti je bilo zbranih za glatiramerijev acetat 20 mg/ml, ki se ga je dajalo v obliki subkutane injekcije enkrat dnevno. To poglavje predstavlja zbrane podatke o varnosti iz štirih s placebom kontroliranih preskušanj z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, ki se ga je dajalo enkrat dnevno in iz enega s placebom kontroliranega preskušanja z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml, ki se ga je dajalo trikrat na teden.

Neposredne primerjave varnosti zdravila glatiramerijev acetat 20 mg/ml (injiciranega dnevno) in 40 mg/ml (injiciranega trikrat na teden) v isti študiji niso opravili.

### Glatiramerijev acetat 20 mg/ml (injiciranje enkrat dnevno)

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

Za reakcijo, ki se pojavi takoj po injiciranju zdravila, je značilen vsaj eden ali več od naslednjih simptomov: vazodilatacija, bolečina v prsnem košu, dispneja, palpitanje ali tahikardija (glejte poglavje 4.4). Reakcija se lahko pojavi v nekaj minutah po injiciranju glatiramerijevega 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 glatiramerijevim acetatom, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Vsi neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri bolnikih, zdravljenih z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, 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 se zdravili z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml 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 se zdravili z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, 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 se zdravili z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, in 238 bolnikov, ki so prejeli placebo, obe skupini do 36 mesecev.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>
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

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>
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	disgevzija, hipertoniya, migrena, motnje govora, sinkopa, tremor*	sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, konvulzije, 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*		varikozne vene
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,	kolitis, polipi v kolonu, enterokolitis, spahovanje,

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>
		nezmožnost zadrževanja blata, bruhanje*	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 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 glatiramerijevim 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 glatiramerijevega acetata 20 mg/ml.

Poročila o redkih ( $\geq 1/10.000$  do  $1 < 1.000$ ) anafilaktoidnih reakcijah so bila pridobljena v nekontroliranih kliničnih preskušanjih na bolnikih z MS, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom ter iz izkušenj z glatiramerijevim acetatom po začetku trženja zdravila.

#### Glatiramerijev acetat 40 mg/ml (injiciranje trikrat na teden)

Varnost glatiramerijevega acetata 40 mg/ml je bila ocenjena na podlagi dvojno slepega s placebom kontroliranega kliničnega preskušanja pri RRMS bolnikih, pri čemer so 943 bolnikov zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml trikrat na teden, 461 bolnikov pa je 12 mesecev prejelo placebo.

Na splošno so bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml z injiciranjem trikrat na teden že znani in beleženi pri glatiramerijevem acetatu 20 mg/ml z injiciranjem enkrat na dan. Še posebej so poročali o neželenih učinkih na mestu injiciranja (ISR – adverse injection site reactions) in takojšnjih reakcijah po injiciranju (IPIR – immediate post-injection reactions), ki so bile pri injiciranju glatiramerijevega acetata 40 mg/ml trikrat na teden manj pogoste kot pa pri injiciranju glatiramerijevega acetata 20 mg/ml enkrat dnevno (35,5 % v primerjavi s 70 % za ISR-je in 7,8 % v primerjavi z 31 % za IPIR-je).

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 36 % bolnikov, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml, v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O takojšnjih reakcijah po injiciranju so poročali pri 8 % bolnikov, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml, v primerjavi z 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Zabeleženih je nekaj specifičnih neželenih učinkov:

- V nekontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, ter v obdobju trženja glatiramerijevega acetata so o anafilaktični reakciji poročali redko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). O anafilaktični reakciji pri bolnikih, ki so jih zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml, so poročali pri 0,3 % bolnikov (občasni:  $1/1.000$  do  $< 1/100$ ).
- O nekrozi na mestu injiciranja niso poročali.
- O kožnem eritemu in bolečinah v okončinah niso poročali pri bolnikih, ki so zdravili z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml, pri bolnikih, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml pa so o vsakem od teh neželenih učinkov poročali pri 2,1 % bolnikov (občasni:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).
- O poškodbi jeter zaradi zdravila in toksičnem hepatitisu so pri bolnikih, ki so bili z glatiramerijevim acetatom 20 mg/ml zdravljeni v obdobju trženja zdravila redko poročali, medtem ko so pri bolnikih, ki so se zdravili z glatiramerijevim acetatom 40 mg/ml, o vsakem od teh neželenih učinkov poročali pri enem bolniku (0,1 %), (občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja glatiramerijevega acetata (do 300 mg glatiramerijevega 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: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, 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 glatiramerijev acetat deluje na nespecifične 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. Ni znano ali je terapevtski učinek posredovan z zgoraj opisanimi celičnimi učinki, saj je patofiziologija MS le delno pojasnjena.

### Klinična učinkovitost in varnost

*Recidivno-remitentna multipla skleroza:*

Dokazi, ki podpirajo učinkovitost zdravila Remurel 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi injiciranega subkutano trikrat na teden pri zmanjšanju pogostnosti recidivov, so bili pridobljeni v eni 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji.

V osrednji klinični študiji je bila recidivno-remitentna multipla skleroza opredeljena bodisi z vsaj enim dokumentiranim recidivom v zadnjih 12 mesecih ali z vsaj dvema dokumentiranima recidivoma med zadnjimi 12 -24 meseci z vsaj eno T1 z gadolinijem označeno lezijo, vidno na magnetnoresonančnem slikanju (MRS), opravljenim v zadnjih 12 mesecih.



Primarno merilo izida je bilo skupno število potrjenih recidivov. Sekundarni izidi magnetnoresonančnih slikanj so vključevali skupno število novih/povečanih lezij T2 in skupno število vidnih lezij na T1 poudarjenih slikah, posnetih 6. in 12. mesec.

Skupaj je bilo randomiziranih 1.404 bolnikov v razmerju 2:1 za prejemanje bodisi glatiramerijevega acetata 40 mg/ml (n = 943) ali placebo (n = 461). Obe skupini zdravljenja sta bili primerljivi glede izhodiščne demografike, značilnosti bolezni MS in parametrov na MRS. Bolniki so imeli mediano 2,0 recidiva v 2 letih pred slikanjem.

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom glatiramerijev acetat 40 mg/ml trikrat na teden, pomembno in statistično značilno zmanjšanje primarnega in sekundarnega izmerjenega izida, kar je skladno z učinkom zdravljenja zdravila glatiramerijev acetat 20 mg/ml, injiciranega dnevno.

V naslednji preglednici so vrednosti za primarne in sekundarne izmerjene izide za populacijo z namenom zdravljenja:

Izmerjen izid	Prilagojene povprečne ocene		Vrednost p
	GA (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Letna stopnja recidiva	0.331	0.505	p<0.0001
Razlika v absolutnem tveganju* (95% interval zaupanja)	-0.174 [-0.2841 to -0.0639]		
Skupno število novih/povečanih lezij T2 v 6. in 12. mesecu	3.650	5.592	p<0.0001
Razmerje pogostnosti** (95% interval zaupanja)	0.653 [0.546 to 0.780]		
Skupno število vidnih lezij na slikanju, poudarjenem s T1, v 6. in 12. mesecu	0.905	1.639	p<0.0001
Razmerje pogostnosti** (95% interval zaupanja)	0.552 [0.436 to 0.699]		

\*Razlika v absolutnem tveganju je opredeljena kot razlika med prilagojeno povprečno letno stopnjo recidiva GA 40 mg trikrat na teden in prilagojeno povprečno letno stopnjo recidiva za placebo.

\*\* Razmerje pogostnosti je opredeljeno kot razmerje med povprečnimi GA 40 mg trikrat na teden in razmerjem pogostnosti, prilagojenim za placebo.

Neposredne primerjave učinkovitosti in varnosti glatiramerijevega acetata 20 mg/ml (injiciran dnevno) in 40 mg/ml (injiciran trikrat na teden) v isti študiji niso opravili.

Glatiramerijev acetat 40 mg/ml: delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti (confirmed disability progression, PNI) je bil raziskovalni cilj v 12-mesečni s placebom nadzorovani študiji (GALA). Trimesečni PNI je imelo 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo in 3,5 % bolnikov, ki so prejeli glatiramerijev acetat (razmerje obetov, RO [95% IZ]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Vključno z odprtim podaljšanjem študije (do 7 let) je bil čas do 6-mesečnega PNI cilj raziskave. Razmerje tveganja (RT) [95% IZ] za namen zdravljenja kohorte, ki primerja skupino z zgodnjim začetkom, ki je prejela glatiramerijev acetat in skupino s poznejšim začetkom, je bilo 0,892 [0,688, 1,157] (p = 0,3898).

Podatkov o uporabi glatiramerijevega acetata pri primarno ali sekundarno napredovali bolezni trenutno ni na voljo.

Zdravilo Remurel 40 mg/ml 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 glatiramerijev 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 študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja, 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 glatiramerijev acetat vsaj 6 mesecev, so poročali o odlaganju imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih. V 2 letni študiji na podganah niso ugotovili odlaganja imunskih kompleksov v ledvičnih glomerulih.

Po dajanju glatiramerijevega acetata senzibiliziranim živalim (budre ali miši) je prišlo do anafilaksije. 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  $\geq 6$  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 60 kg odrasle osebe na podlagi mg/m<sup>2</sup>) 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 glatiramerijevim 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.

3 napolnjene injekcijske brizge  
12 napolnjenih injekcijskih brizg  
36 (3x12) napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zentiva, k.s.,  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy,  
102 37 Prague 10,  
Češka

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

H/18/02435/001-003

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 3. 2018

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 6. 2021