

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 glatiramerijevega acetata*, kar ustreza 18 mg glatiramerja (v osnovni obliki).

*Glatiramerijev acetat je acetatna sol sintetičnih polipeptidov, ki vsebuje štiri naravno prisotne aminokisljine: L-glutaminsko kislino, L-alanin, L-tirozin in L-lizin, v naslednjem razponu molskih deležev:

0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 in 0,300-0,374. Povprečna molekulska masa glatiramerijevega acetata je v razponu 5,000-9,000 daltonov. Zaradi svoje kompleksnosti sestave, ni mogoče v celoti opredeliti nobenega specifičnega polipeptida, vključno z določevanjem aminokislinskega zaporedja, čeprav končna sestava glatiramerijevega 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

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 20 mg glatiramerijevega 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 glatiramerijevega 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 glatiramerijev acetat 20 mg vsak dan, primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih.

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Uporaba glatiramerijevega acetata pri starejših bolnikih ni bila posebej raziskana.

Bolniki z okvaro ledvic

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

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.

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

Glatiramerijev acetat je kontraindiciran pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Lečeči zdravnik mora bolniku pojasniti, da se lahko v nekaj minutah po injiciranju glatiramerijevega 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 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.

Pri uporabi glatiramer acetata so poročali o redkih primerih hude okvare jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter). Okvara jeter se je pojavila od nekaj dni do let po začetku zdravljenja z glatiramer acetatom. V večini primerov je huda poškodba jeter odpravljena s prekinitvijo zdravljenja. Sočasna stanja, o katerih so poročali v teh primerih, so vključevala prekomerno uživanje alkohola, obstoječe okvare jeter ali anamnezo le-teh in uporabo drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil. Bolnike je treba redno spremljati za znake jetrne poškodbe in jim naročiti, naj v primeru simptomov jetrne poškodbe nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. V primeru klinično pomembne okvare jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z glatiramer acetatom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja glatiramerijevega acetata z drugimi zdravili uradno niso ovrednotili.

Ugotovitve iz obstoječih kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja ne kažejo nobenih pomembnih interakcij glatiramerijevega 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 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). Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi glatiramerijevega acetata pri nosečnicah ne kažejo na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Relevantni epidemiološki podatki trenutno niso na voljo. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi glatiramerijevega acetata, razen če korist zdravljenja za mater odtehta tveganje 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 glatiramerijev 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 Neželeni učinki

V vseh kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši neželeni učinki reakcije na mestu injiciranja, o njih pa je poročala večina bolnikov, ki so prejeli glatiramerijev acetat. 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, 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 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.

Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih in po trženju, so predstavljeni v spodnji preglednici. Podatki iz kliničnih preskušanj so bili pridobljeni v štirih ključnih, dvojno slepih, s placebo primerjanih kliničnih preskušanjih, s skupaj 512 bolniki, ki so prejeli glatiramerijev 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 glatiramerijev 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 glatiramerijev 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)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
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		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfadenopatija*	levkocitoza, levkopenija, splenomegalija, trombocitopenija, nenormalna morfolologija 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, hipertoniija, 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,		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
			motnje vidnega polja		
Očesne bolezni		dvojni vid, bolezni oči*	katarakta, poškodba roženice, suho oko, očesna krvavitev, ptoza, 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, epistaksa, hiperventilacija, laringospazem, bolezen pljuč, občutek dušenja		
Bolezni prebavil	navzea*	anorektalne bolezni, zaprtje, zobni karies, dispepsija, disfagija, nezmožnost zadrževanja blata, bruhanje*	kolitis, polipi v kolonu, enterokolitis, spahovanje, ulkus požiralnika, periodontitis, rektalna krvavitev, povečanje žleze slinavke		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni jetrni testi	holelitiaza, hepatomegalija	toksični hepatitis, poškodbe jeter	Odpoved jeter**
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	ekhimoza, hiperhidroza, pruritus, bolezni kože*, urtikarija	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 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 prsni koži*, 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		

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Poškodbe in zastupitve in zapleti pri posegih			sindrom po cepljenju		

*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 %.

** Pri presaditvi jeter so poročali o nekaj primerih.

§ 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.

V nekontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z glatiramerijevim acetatom, ter v obdobju trženja glatiramerijevega 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 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: 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 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 preskušanjih zdravljenih 269 bolnikov, ki so prejeli glatiramerijev acetat. V prvo, dve leti trajajočo študijo, je bilo vključenih 50 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli glatiramerijev acetat = 25, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 25), z diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze glede na takrat veljavne standarde kriterije in ki so imeli vsaj dva napada nevrološke disfunkcije (poslabšanja) 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 glatiramerijev acetat = 125, število bolnikov, ki so prejeli placebo = 126). V tretjo, devetmesečno študijo, je bilo vključenih 239 bolnikov (število bolnikov, ki so prejeli glatiramerijev 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 preskušanjih se je število zagonov bolezni pri bolnikih z MS, ki so prejeli glatiramerijev 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 glatiramerijev acetat.

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

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

Glatiramerijev 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 glatiramerijevim acetatom ($p=0,199$).

Ni dokazov o vplivu zdravljenja z glatiramerijevim acetatom na trajanje ali intenziteto zagona bolezni.

Dokazov za uporabo glatiramerijevega 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 (glatiramerijev 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 glatiramerijevim acetatom, jih je v odprti fazi 198 nadaljevalo z zdravljenjem z glatiramerijevim acetatom. Od 238 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v skupino s placebom, jih je v odprti fazi 211 prešlo na zdravljenje z glatiramerijevim acetatom.

Med obdobjem, ki je bilo primerjano s placebom in je potekalo do treh let, je glatiramerijev 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 glatiramerijev acetat.

Prednost zdravljenja z glatiramerijevim 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 glatiramerijev 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 glatiramerijev acetat. Vendar vpliv zgodnjega zdravljenja z glatiramerijevim 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 glatiramerijevim 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 zakasnjeneega 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 glatiramerijevim 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 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 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 glatiramerijev 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 glatiramerijevega 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 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.

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.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

10237 Praga 10

Češka

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

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 3. 2022