

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Remurel 40 mg/ml
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka (1 ml) injekčného roztoku obsahuje 40 mg glatirameracetátu*, čo zodpovedá 36 mg bázy glatirameru.

* Glatirameracetát je acetátová soľ syntetických polypeptidov, ktoré obsahujú štyri prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny: kyselinu L-glutamovú, L-alanín, L-tyrozín a L-lyzín, s rozpätím molárných frakcií 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 a 0,300-0,374, v uvedenom poradí. Priemerná molekulová hmotnosť glatirameracetátu je v rozmedzí 5 000 – 9 000 daltonov. Z dôvodu jeho komplexného zloženia, nie je možné žiaden špecifický polypeptid opísať vrátane poradia aminokyselín, aj keď finálne zloženie glatirameracetátu nie je úplne náhodné.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry, bezfarebný až slabozlto/hnedý roztok bez viditeľných častíc.
Injekčný roztok má pH 5,5 – 7,0 a osmolaritu približne 300 mOsmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glatirameracetát je indikovaný na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (SM) (dôležité informácie o populácii, pre ktorú bola stanovená účinnosť, pozri časť 5.1).
Glatirameracetát nie je indikovaný na primárnu alebo sekundárnu progresívnu SM.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba glatirameracetátom sa má začať pod dohľadom neurológa alebo lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou SM.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých je 40 mg glatirameracetátu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia trikrát týždenne, s časovým odstupom aspoň 48 hodín.

V súčasnosti nie je známe, ako dlho má byť pacient liečený.

Rozhodnutie o dlhodobej liečbe musí urobiť ošetrojúci lekár na základe individuálneho prístupu.

Osobitné populácie
Starší pacienti

Podávanie glatirameracetátu nebolo u starších pacientov špecificky skúmané.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Podávanie glatirameracetátu nebolo u pacientov s poruchou funkcie obličiek špecificky skúmané (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť glatirameracetátu u detí a dospelých nebola stanovená. Nie je k dispozícii dostatok informácií o použití glatirameracetátu 40 mg/ml trikrát týždenne u detí a dospelých mladších ako 18 rokov, aby bolo možné uviesť odporúčanie na jeho použitie. Preto sa glatirameracetát 40 mg/ml trikrát týždenne v tejto populácii nemá používať.

Spôsob podávania

Glatirameracetát je určený na subkutánne použitie.

Pacienti majú byť poučení o technike, ako si majú sami podávať injekciu, a prvú injekciu si musia podať pod dohľadom zdravotníckeho personálu a po aplikácii zostať 30 minút pod jeho dohľadom.

Každý deň sa má zvoliť na podanie injekcie iné miesto, aby sa znížila pravdepodobnosť lokálneho podráždenia alebo bolesti v mieste podania injekcie. Vhodné miesta na injekciu, ktorú si pacient môže sám aplikovať, sú brucho, ramená, boky a stehná.

Ak chcú pacienti na podanie injekcie použiť zdravotnícku pomôcku, majú k dispozícii zdravotnícku pomôcku Autoxon. Zdravotnícka pomôcka Autoxon je autoinjektor určený na použitie s naplnenými injekčnými striekačkami glatirameracetátu a nebol testovaný s inými naplnenými injekčnými striekačkami. Zdravotnícka pomôcka Autoxon sa má používať podľa odporúčaní poskytnutých výrobcom zariadenia.

4.3 Kontraindikácie

Remurel 40 mg/ml je kontraindikovaný v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Glatirameracetát sa má podávať iba subkutánne. Glatirameracetát sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Ošetrojúci lekár má pacientovi vysvetliť, že v priebehu pár minút po podaní injekcie glatirameracetátu sa môže objaviť reakcia spojená s aspoň jedným z nasledovných príznakov: vazodilatácia (sčervenenie), bolesť v hrudníku, dyspnoe, palpitácie alebo tachykardia (pozri časť 4.8). Väčšina týchto príznakov trvá krátko a odznie spontánne bez akýchkoľvek následkov. Ak sa objaví závažný nežiaduci účinok, pacient musí okamžite prerušiť liečbu glatirameracetátom a vyhľadať svojho lekára alebo prvú pomoc. Symptomatická liečba sa môže začať podľa uváženia lekára.

Nie sú k dispozícii dôkazy, ktoré by naznačovali, že by niektorá skupina pacientov bola týmito reakciami viac ohrozená. Napriek tomu sa musí postupovať s opatrnosťou pri podávaní glatirameracetátu pacientom s poruchami srdca. Títo pacienti majú byť počas liečby pravidelne sledovaní.

Výskyt kŕčov a/alebo anafylaktoidných alebo alergických reakcií bol hlásený zriedkavo. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť závažné reakcie z precitlivosti (napr. bronchospazmus, anafylaxia alebo urtikária). Ak sú reakcie závažné, musí sa začať vhodná liečba a má sa prerušiť podávanie glatirameracetátu.

Počas dennej dlhodobej liečby glatirameracetátom boli v sére pacientov detegované protilátky reagujúce na glatirameracetát. Maximálne hladiny boli dosiahnuté v priemere po 3 - 4 mesiacoch liečby, potom sa znížili a stabilizovali na hodnotách mierne zvýšených oproti počiatočným hodnotám.

Nie je dokázané, že tieto protilátky reagujúce na glatirameracetát sú neutralizujúce, alebo že ich vznik môže ovplyvniť klinickú účinnosť glatirameracetátu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek musia byť počas liečby glatirameracetátom monitorované renálne funkcie. Hoci u pacientov nebolo dokázané ukladanie imunokomplexov v glomeruloch, takáto možnosť sa nedá vylúčiť.

Pozorovali sa zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene (vrátane hepatitídy, zlyhania pečene a izolovaných prípadov transplantácie pečene). Poškodenie pečene sa vyskytlo niekoľko dní až rokov od začatia liečby glatirameracetátom. Väčšina prípadov závažného poškodenia pečene sa po ukončení liečby vyriešila. V niektorých prípadoch sa tieto reakcie vyskytli v prítomnosti nadmernej konzumácie alkoholu, súčasného poškodenia pečene alebo poškodenia pečene v anamnéze a používania iných potenciálne hepatotoxických liekov. Pacienti majú byť pravidelne sledovaní ohľadne prejavov poškodenia pečene a majú byť poučení o tom, aby v prípade príznakov poškodenia pečene vyhľadali okamžitú lekársku pomoc. V prípade klinicky významného poškodenia pečene je potrebné zvážiť ukončenie liečby glatirameracetátom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie glatirameracetátu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené.

Nie sú k dispozícii údaje o interakcii s interferénom beta.

U pacientov liečených glatirameracetátom, ktorým boli súbežne podávané kortikosteroidy, bol pozorovaný častejší výskyt reakcií v mieste podanie injekcie.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že glatirameracetát sa v krvi silno viaže na plazmatické proteíny, nie je však nahradený fenytoínom či karbamazepínom, ani ich nenahradzuje. Keďže však existuje teoretická možnosť, že glatirameracetát môže ovplyvniť distribúciu látok viažucich sa na proteíny, súbežné podávanie takýchto liekov je potrebné pozorne sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Súčasný údaje o použití glatirameracetátu 20 mg/ml u gravidných žien nenaznačujú žiadne malformačné účinky alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Údaje o použití glatirameracetátu 40 mg/ml sú konzistentné s týmito zisteniami. Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne relevantné epidemiologické dáta. Ako bezpečnostné opatrenie sa uprednostňuje vyhnúť sa použitiu glatirameracetátu počas gravidity, okrem prípadov, keď prínos pre matku prevažuje nad rizikom pre plod.

Dojčenie

Fyzikálno-chemické vlastnosti a nízka perorálna absorpcia naznačujú, že expozícia glatirameracetátu prostredníctvom materského mlieka je u novorodencov/dojčiat zanedbateľná. Neintervenčná retrospektívna štúdia u 60 detí dojčených matkami liečenými glatirameracetátom v porovnaní so 60 deťmi dojčenými matkami, ktoré neboli vystavené žiadnej chorobe modifikujúcej liečbe a obmedzené postmarketingové údaje u ľudí nepreukázali žiadne negatívne účinky glatirameracetátu.

Glatirameracetát sa môže používať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina údajov o bezpečnosti glatirameracetátu bola zhromaždená pre glatirameracetát 20 mg/ml podávaný vo forme subkutánnej injekcie jedenkrát denne. V tejto časti sú uvedené zhromaždené údaje o bezpečnosti zo štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaní s glatirameracetátom 20 mg/ml

podávaným jedenkrát denne a z jedného placebo kontrolovaného klinického skúšania s glatirameracetátom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne. Priame porovnanie bezpečnosti glatirameracetátu 20 mg/ml (podávaného jedenkrát denne) a 40 mg/ml (podávaného trikrát týždenne) v jednej štúdií nebolo vykonané.

Glatirameracetát 20 mg/ml (podávaný jedenkrát denne)

Vo všetkých klinických skúšaniach s glatirameracetátom 20 mg/ml boli reakcie v mieste vpichu najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami a hlásila ich väčšina pacientov, ktorým sa glatirameracetát podával. V kontrolovaných štúdiách bol pomer pacientov, ktorí aspoň raz hlásili takéto reakcie, vyšší u pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/ml (70 %) než u pacientov dostávajúcich injekčne placebo (37 %). Najčastejšie hlásené reakcie v mieste vpichu, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov liečených glatirameracetátom ako u pacientov dostávajúcich placebo, boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože, svrbenie, edém, zápal a precitlivosť.

Reakcia, spojená s minimálne jedným alebo s viacerými z nasledovných príznakov, bola opísaná ako bezprostredná postinjekčná reakcia: vazodilatácia (sčervenenie), bolesť na hrudníku, dyspnoe, palpitácia alebo tachykardia (pozri časť 4.4). Táto reakcia sa môže objaviť v priebehu niekoľkých minút po podaní injekcie glatirameracetátu. Najmenej jeden príznak z uvedenej bezprostrednej postinjekčnej reakcie bol hlásený najmenej raz u 31 % pacientov, ktorým sa podával glatirameracetát 20 mg/ml, v porovnaní s 13 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaniach a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke. Údaje z klinických skúšaní pochádzajú zo štyroch pivotných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaní s celkovým počtom 512 pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/ml a s 509 pacientmi liečenými placebo až 36 mesiacov. Tri klinické skúšania u pacientov s relapsujúco-remitujúcou sklerózou multiplex (RRMS) zahŕňali celkovo 269 pacientov, ktorí boli liečení glatirameracetátom 20 mg/deň a 271 pacientov, ktorí dostávali placebo až 35 mesiacov. Štvrté klinické skúšanie u pacientov s prvou klinickou epizódou a zisteným vysokým rizikom vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex zahŕňalo 243 pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/deň a 238 pacientov liečených placebo až 36 mesiacov.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	infekcia, chrípka	bronchitída, gastroenteritída, <i>herpes simplex</i> , <i>otitis media</i> , rinitída, zubný absces, vaginálna kandidóza*	absces, celulitída, furunkel, <i>herpes zoster</i> , pyelonefritída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		benígny novotvar kože, novotvar	rakovina kože		
Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfadenopatia*	leukocytóza, leukopénia, splenomegália, trombocytopénia, abnormálna morfológia lymfocytov		

Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			
Poruchy endokrinného systému			struma, hypertyreoidizmus		
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, zvýšenie telesnej hmotnosti*	neznášanlivosť alkoholu, dna, hyperlipidémia, zvýšenie hladiny sodíka v krvi, zníženie sérového feritínu		
Psychické poruchy	úzkosť*, depresia	nervozita	abnormálne sny, stavy zmätenosti, euforická nálada, halucinácie, nepriateľské správanie, mánia, porucha osobnosti, suicidálny pokus		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	dysgeúzia, hypertónia, migréna, porucha reči, synkopa, tremor*,	syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, krč, dysgrafia, dyslexia, dystónia, motorická dysfunkcia, myoklónia, neuritída, neuromuskulárna a blokáda, nystagmus, paralýza, ochrnutie peroneálneho nervu, stupor, poruchy zorného poľa		
Poruchy oka		diplopia, porucha oka*	katarakta, korneálna lézia, suché oko, očná hemorágia, ptóza očného viečka, mydriáza, atrofia optického nervu		
Poruchy ucha a labyrintu		ochorenie ucha			

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie*, tachykardia*	extrasystoly, sínusová bradykardia, paroxyzmálna tachykardia		
Poruchy ciev	vazodilatácia*		kľúčové žily		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe*	kašeľ, sezónna rinitída	apnoe, epistaxa, hyperventilácia, laryngospazmus, porucha pľúc, pocit dusenia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea*	anorektálna porucha, zápcha, zubný kaz, dyspepsia, dysfágia, inkontinencia stolice, vracanie*	kolitída, polyp hrubého čreva, enterokolitída, eruktácia, vred pažeráka, periodontitída, rektálne krvácanie, zväčšenie slinných žliaz		
Poruchy pečene a žlčových ciest		abnormálne výsledky funkčných testov pečene	cholelitiáza, hepatomegália	toxická hepatitída, poškodenie pečene	zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka*	ekchymóza, hyperhidróza, pruritus, porucha kože*, urtikária	angioedém, kontaktná dermatitída, <i>erythema nodosum</i> , kožné noduly		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kĺbov, bolesť chrbta*	bolesť krku	artritída, burzitída, bolesť v boku, atrofia svalov, osteoartritída		
Poruchy obličiek a močových ciest		urgentné nutkanie na močenie, polakizúria, retencia moču	hematúria, nefrolitiáza, poruchy močového traktu, abnormálny nález v moči		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			naliatie prs, erektilná dysfunkcia, prolaps orgánov malej panvy, priapizmus, porucha prostaty, abnormálny ster z krčka maternice, porucha semenníkov, vaginálne		

			krvácenie, vulvovaginálna porucha		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, bolesť na hrudi*, reakcie v mieste vpichu*§, bolesť*	zimnica*, opuch tváre*, atrofia v mieste vpichu*, lokálna reakcia*, periférny edém, edém, pyrexia	cysta, nevoľnosť ako po požití alkoholu, hypotermia, bezprostredná postinjekčná reakcia, zápal, nekróza v mieste podania, porucha slizníc		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			postvaccinačný syndróm		

* Viac ako o 2 % (> 2/100) vyšší výskyt v skupine liečenej glatirameracetátom v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo. Nežiaduce reakcie bez symbolu * majú rozdiel menší alebo rovný 2 %.

§ Termín „reakcie v mieste vpichu“ (rôzne druhy) zahŕňa všetky nežiaduce udalosti objavujúce sa v mieste vpichu okrem atrofie v mieste vpichu a nekrózy v mieste vpichu, ktoré sú uvedené osobitne v tabuľke.

♣ Zahŕňa stavy, ktoré súvisia s lokalizovanou lipoatrofiou v miestach vpichu.

Vo štvrtom klinickom skúšaní uvedenom vyššie, po placebom kontrolovanej fáze nasledovala otvorená (open-label) fáza liečby. Neboli pozorované žiadne zmeny v známom rizikovom profile glatirameracetátu 20 mg/ml ani počas nasledujúcej otvorenej (open-label) fázy trvajúcej 5 rokov.

** Bolo hlásených niekoľko prípadov transplantácie pečene.

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) hlásenia anafylaktoidných reakcií boli zhromaždené od pacientov s MS liečených glatirameracetátom v nekontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností s glatirameracetátom po uvedení na trh.

Glatirameracetát 40 mg/ml (podávaný trikrát týždenne)

Bezpečnosť glatirameracetátu 40 mg/ml bola hodnotená na základe dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní u RRMS pacientov s celkovo 943 pacientmi liečenými glatirameracetátom 40 mg/ml trikrát týždenne a 461 pacientmi liečenými placebom po dobu 12 mesiacov.

Vo všeobecnosti bol charakter liekových nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne už známy a uvedený v informáciách k glatirameracetátu 20 mg/ml podávanom denne. Najmä nežiaduce reakcie v mieste vpichu (ISR) a bezprostredné postinjekčné reakcie (IPIR) boli hlásené s nižšou frekvenciou pre glatirameracetát 40 mg/ml podávaný trikrát týždenne ako pre glatirameracetát 20 mg/ml podávaný denne (35,5 % verus 70 % pre ISR a 7,8 % verus 31 % pre IPIR, v uvedenom poradí).

Reakcie v mieste vpichu boli hlásené 36 % pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml v porovnaní s 5 % dostávajúcimi placebo. Bezprostredné postinjekčné reakcie boli hlásené u 8 % pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml v porovnaní s 2 % dostávajúcimi placebo.

Uvádza sa niekoľko špecifických nežiaducich reakcií:

- Zriedkavo bola pozorovaná anafylaktická reakcia ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) u SM pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/ml v nekontrolovaných klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Anafylaktická reakcia bola hlásená u 0,3 % pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml (menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).
- Nebola hlásená žiadna nekróza v mieste vpichu.
- Kožný erytém a bolesť v končatine, neuvedené v informáciách pre glatirameracetát 20 mg/ml, boli obe hlásené u 2,1 % pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml (časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$).
- Liekom vyvolané poškodenie pečene a toxická hepatitída boli hlásené jedným pacientom (0,1 %) liečeným glatirameracetátom 40 mg/ml (menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania glatirameracetátom (do dávky 300 mg glatirameracetátu). Tieto prípady neboli spojené s inými nežiaducimi účinkami ako tými, ktoré sú uvedené v časti 4.8.

Liečba

V prípade predávkovania majú byť pacienti monitorovaní a má sa začať vhodná symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, iné imunostimulanciá,
ATC kód: L03AX13

Mechanizmus účinku

Mechanizmus, ktorým glatirameracetát pôsobí terapeuticky u relapsujúcich foriem SM nie je úplne objasnený ale predpokladá sa, že zahŕňa moduláciu imunitných procesov. Štúdie na zvieratách a u pacientov so SM poukazujú na to, že glatirameracetát pôsobí na bunky vrodenej imunity vrátane monocytov, dendritových buniek a B-buniek, ktoré následne modulujú adaptívnu funkciu B a T buniek vrátane sekrécie protizápalových a regulačných cytokínov. Či je terapeutický účinok sprostredkovaný hore uvedenými bunkovými účinkami nie je známe, pretože patofyziológia SM je len čiastočne známa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relapsujúco-remitujúca skleróza multiplex

12-mesačná, placebom kontrolovaná štúdia poskytla dôkaz podporujúci účinnosť injekcií glatirameracetátu 40 mg/ml podávaných subkutánne trikrát týždenne pri znižovaní frekvencie relapsov.

V pivotnom klinickom skúšaní bola relapsujúco-remitujúca skleróza multiplex charakterizovaná buď aspoň jedným zdokumentovaným relapsom počas posledných 12 mesiacov, alebo aspoň dvoma zdokumentovanými relapsmi počas posledných 24 mesiacov, alebo aspoň jedným zdokumentovaným

relapsom v období pred 12 až 24 mesiacmi s aspoň jednou zdokumentovanou T1-gadolíniom zvýraznenou léziou pri magnetickej rezonancii vykonanej počas posledných 12 mesiacov.

Primárnym výsledným parametrom bol celkový počet potvrdených relapsov. Sekundárne MR výsledné parametre zahŕňali kumulatívny počet nových/zväčšených T2 lézií a kumulatívny počet zvýraznených lézií na T1 vážených obrazoch, oba merané v 6. a 12. mesiaci.

Celkovo bolo randomizovaných 1404 pacientov pomere 2:1 na podávanie buď glatirameracetátu 40 mg/ml (n=943) alebo placebo (n=461). Obe liečebné skupiny boli porovnateľné, čo sa týka vstupných demografických parametrov, charakteristiky MS ochorenia a MR parametrov. Pacienti mali medián 2,0 relapsov počas 2 rokov pred skrúingom.

V porovnaní s placebom mali pacienti liečení glatirameracetátom 40 mg/ml trikrát týždenne užitočné a štatisticky významné zníženie primárnych aj sekundárnych výsledných parametrov, čo sa zhoduje s liečebným účinkom glatirameracetátu 20 mg/ml podávaného denne.

V nasledovnej tabuľke sú uvedené hodnoty primárneho a sekundárneho výsledného parametra pre populáciu so zámerom liečiť (ITT):

Výsledný parameter	Upravené priemerné odhady		P-hodnota
	GA (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Ročná miera výskytu relapsu (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Absolútny rozdiel rizík* (95% intervaly spoľahlivosti)	-0,174 [-0,2841 až -0,0639]		
Kumulatívny počet nových/zväčšených T2 lézií v 6. a 12. mesiaci	3,650	5,592	p<0,0001
Pomer miery výskytu** (95% intervaly spoľahlivosti)	0,653 [0,546 až 0,780]		
Kumulatívny počet zvýraznených lézií v 6. a 12. mesiaci na T1-vážených obrazoch	0,905	1,639	p<0,0001
Pomer miery výskytu** (95% intervaly spoľahlivosti)	0,552 [0,436 až 0,699]		

* Absolútny rozdiel rizík je definovaný ako rozdiel medzi upravenou priemernou ARR glatirameracetátu 40 mg trikrát týždenne a upravenou priemernou ARR placebo.

** Pomer miery výskytu je definovaný ako pomer medzi upravenými priemernými mierami výskytu pri glatirameracetáte 40 mg trikrát týždenne a pri placebe.

Priame porovnanie účinnosti a bezpečnosti medzi glatirameracetátom 20 mg/ml (podávanom denne) a 40 mg/ml (podávanom trikrát týždenne) v jednej štúdií nebolo vykonané.

Glatirameracetát 40 mg/ml: Podiel pacientov s 3-mesačnou potvrdenou progresiou postihnutia bol sledovaným koncovým ukazovateľom v 12-mesačnej placebom kontrolovanej štúdií (GALA). U 3 % pacientov liečených placebom a u 3,5 % pacientov liečených glatirameracetátom bola zaznamenaná progresia postihnutia za obdobie 3 mesiacov (odds ratio, OR [95 % CI]: 1,182 [0,661; 2,117] (p=0,5726)). V otvorenom rozšírení štúdie (až do 7 rokov) bolo sledovaným koncovým ukazovateľom progresia postihnutia za obdobie 6 mesiacov. Pomer rizika v skupine pacientov so zámerom liečby (hazard ratio - HR [95 % CI]) v porovnaní so skupinou, ktorá začala skoršiu liečbu glatirameracetátom ku skupine, ktorá začala oneskorenú liečbu bol 0,892 [0,688; 1,157] (p=0,3898).

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o používaní glatirameracetátu u pacientov s primárne alebo sekundárne progresívnou formou ochorenia.

Remurel 40 mg/ml je hybridný liek. Podrobné informácie sú dostupné v indexe MR produktov, <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie u pacientov neboli vykonané. Údaje získané *in vitro* a obmedzené údaje od zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že pri subkutánnom podaní glatirameracetátu sa liečivo ľahko absorbuje a veľká časť dávky rýchlo degraduje na menšie fragmenty už v podkožnom tkanive.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem informácií uvedených v iných častiach SPC. Vzhľadom na nedostatok farmakokinetických údajov u ľudí nemožno stanoviť rozdiely v expozícii medzi zvieratami a ľuďmi.

Pri malom počte potkanov a opíc liečených najmenej 6 mesiacov bolo hlásené ukladanie imunokomplexu v glomeruloch obličiek. V dvojročnej štúdii na potkanoch nebolo ukladanie imunokomplexov v glomeruloch obličiek pozorované.

Po aplikácii senzibilizovaným zvieratám (morčatám alebo myšiam) bola zaznamenaná anafylaxia. Význam týchto údajov pre ľudí nie je známy.

Po opakovanom podávaní zvieratám bola často pozorovaná toxicita v mieste vpichu injekcie.

U potkanov sa pozorovalo mierne, ale štatisticky významné zníženie prírastku telesnej hmotnosti mláďat, ktorých matkám bol počas gravidity a dojčenia podávaný subkutánne glatirameracetát v dávkach $\geq 6\text{mg/kg/deň}$ (2,83-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí pre dospelého s hmotnosťou 60 kg na základe mg/m^2) v porovnaní s kontrolou. Neboli pozorované žiadne ďalšie významné účinky na rast a vývoj správania sa potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Pokiaľ naplnené injekčné striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát, po dobu 1 mesiaca, uchovávané pri teplote v rozmedzí 15 °C až 25 °C.
Ak glatirameracetát naplnený v injekčných striekačkách nebol použitý a je v pôvodnom obale, musí byť po tejto lehote 1 mesiaca vrátený do chladničky (2 °C až 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

System uzatvorenia nádoby je tvorený skleneným valcom striekačky na jednorazové použitie so vsadenou ihlou. Gumová zátk (brómbutylová, typ 1) uzatvára valec a počas podávania injekcie v ňom pôsobí ako piest. Navádzacia tyčinka je naskrutkovaná do gumovej zátky. Ihlu zakrýva kryt ihly.

Objem roztoku v injekčnej striekačke je 1,0 ml.

3 naplnené injekčné striekačky
12 naplnených injekčných striekačiek
36 (3x12) naplnených injekčných striekačiek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0141/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023