

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Remurel 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) sadrži 40 mg glatirameracetata*, što odgovara 36 mg glatiramera.

*Glatirameracetat je acetatna sol sintetičkih polipeptida koja sadrži 4 prirodne aminokiseline: L-glutamatnu kiselinu, L-alanin L-tirozin i L-lizin, s rasponom molarnih frakcija od 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 i 0,300-0,374. Prosječna molekularna težina glatirameracetata u rasponu je od 5000-9000 daltona. Zbog njenog kompleksnog sastava, pojedini se polipeptidi ne mogu u potpunosti okarakterizirati, uključujući i sekvencu aminokiselina, iako konačni sastav glatirameracetata nije posve nasumičan.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna do blago žuta/smečkasta otopina bez vidljivih čestica.

Otopina za injekciju ima pH vrijednost 5,5 – 7,0 i osmolarnost oko 300 mOsmol/L.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Glatirameracetat je indiciran za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (MS) (vidjeti dio 5.1 za važne informacije o populaciji bolesnika kod koje je utvrđena njegova djelotvornost).

Glatirameracetat nije indiciran za primarnu ili sekundarnu progresivnu MS.

4.2. Doziranje i način primjene

Uvođenje liječenja glatirameracetatom mora nadzirati neurolog ili liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Preporučena doza u odraslih je 40 mg glatirameracetata (jedna napunjena štrcaljka), primijenjena kao supkutana injekcija tri puta tjedno u razmaku od najmanje 48 sati.

Za sada nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje.

Odluku o dugotrajnom liječenju mora donijeti liječnik prema statusu svakog pojedinačnog bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Primjena glatirameracetata nije posebno ispitivana u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Glatirameracetat nije posebno ispitivan u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Nije dokazana sigurnost i učinkovitost glatirameracetata u djece i adolescenata. Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni glatirameracetata 40 mg/ml tri puta tjedno kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina da bi se mogla preporučiti primjena lijeka. Radi toga, glatirameracetat 40 mg/ml tri puta tjedno se ne smije koristiti u ovoj populaciji.

Način primjene

Glatirameracetat je namijenjen za potkožnu primjenu.

Bolesnike je potrebno uputiti u tehniku samostalnog davanja injekcije, a medicinski nadzor potreban je pri samostalnom davanju injekcije prvi puta te 30 minuta nakon prve primjene.

Potrebno je injekciju davati svaki puta u drugo mjesto kako bi se smanjila mogućnost bilo kakve iritacije ili boli na mjestu davanja injekcije. Injekcije se daju u trbuh, ruke, bokove i bedra.

Ako bi bolesnici željeli primjenjivati autoinjektor za injiciranje lijeka, dostupan je Autoxon autoinjektor. Autoxon autoinjektor je odobren samo za primjenu s glatirameracetom napunjenim štrcaljkama i nije ispitivan s drugim napunjenim štrcaljkama. Autoxon autoinjektor se treba primjenjivati na način opisan u uputama proizvođača autoinjektora.

4.3. Kontraindikacije

Remurel je kontraindiciran kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na glatirameracetat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Glatirameracetat se smije davati jedino supkutanom injekcijom. Glatirameracetat se ne smije davati intravenski ili intramuskularno.

Glatirameracetat može uzrokovati reakcije nakon primjene injekcije, kao i anafilaktične reakcije (vidjeti dio 4.8):

Reakcije nakon primjene injekcije

Zaduženi liječnik mora objasniti bolesniku da se unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije glatirameracetata može javiti reakcija povezana s najmanje jednim od sljedećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osjećajem vrućine), bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija (vidjeti dio 4.8). Većina tih simptoma je kratkotrajna i povlači se spontano bez posljedica. U slučaju pojave teških nuspojava bolesnik mora odmah prekinuti liječenje glatirameracetatom i kontaktirati svog liječnika ili hitnu pomoć. Po procjeni liječnika, može se započeti simptomatsko liječenje.

Nema dokaza koji bi upućivali da bi bilo koja određena skupina bolesnika bila pod posebnim rizikom za te reakcije. Svejedno je potreban oprez pri primjeni glatirameracetata u bolesnika s postojećim srčanim poremećajima. Ti bolesnici se moraju tijekom liječenja redovito nadzirati.

Anafilaktične reakcije

Anafilaktične reakcije mogu se dogoditi ubrzo nakon primjene glatirameracetata, čak i mjesecima do godinama nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom. Neki znakovi i simptomi anafilaktičnih reakcija mogu se preklapati s reakcijama nakon primjene injekcije.

Sve bolesnike koji se liječe glatirameracetatom i njihove njegovatelje potrebno je upoznati sa znakovima i simptomima specifičnim za anafilaktične reakcije i uputiti ih da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže hitnu liječničku pomoć (vidjeti dio 4.8). Ako se anafilaktična reakcija pojavi, liječenje glatirameracetatom mora se prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Reaktivna protutijela na glatirameracetat otkrivena su u serumu bolesnika tijekom dugotrajne svakodnevne primjene glatirameracetata. Maksimalna razina postignuta je nakon prosječnog trajanja

liječenja od 3 do 4 mjeseca, nakon čega se smanjivala te stabilizirala na razini malo višoj od osnovne.

Nema podataka koji bi ukazivali da reaktivna protutijela na glatirameracetat imaju neutralizirajuće djelovanje ili da njihovo stvaranje utječe na kliničku djelotvornost glatirameracetata.

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, tijekom liječenja glatirameracetatom potrebno je nadzirati funkciju bubrega. Iako nema dokaza o glomerularnom taloženju imunih kompleksa u bolesnika, ta se mogućnost ne može isključiti.

Zabilježeni su rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre (uključujući hepatitis sa žuticom, zatajenje jetre i u izoliranim slučajevima transplantacija jetre). Do oštećenja jetre došlo je danima do godinama nakon početka liječenja glatirameracetatom. U većini slučajeva, teško oštećenje jetre riješeno je prestankom liječenja. U nekim slučajevima, te reakcije javile su se u prisutnosti konzumacije alkohola, postojećeg oštećenja jetre ili povijesti oštećenja jetre te uzimanja drugog potencijalno hepatotoksičnog lijeka. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati radi otkrivanja znakova oštećenja jetre i uputiti ih da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju simptoma oštećenja jetre. U slučaju klinički značajnog oštećenja jetre, treba razmotriti prekid primjene glatirameracetata.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu u potpunosti ocijenjene interakcije između glatirameracetata i ostalih lijekova.

Nema podataka o interakciji s interferonom beta.

Povećanje incidencije reakcija na mjestu davanja injekcije primijećeno je u bolesnika koji su istodobno s glatirameracetatom uzimali kortikosteroide.

Istraživanja *in vitro* pokazuju da se glatirameracetat u krvi snažno veže za proteine plazme, te da ga iz te veze ne istiskuju fenitoin ili karbamazepin, niti glatirameracetat istiskuje njih. Usprkos tome, teorijski, zbog potencijala glatirameracetata da utječe na distribuciju tvari vezanih za proteine, istodobno uzimanje tih lijekova mora se pažljivo nadzirati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne ukazuju na malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ako je potrebno, može se razmotriti primjena glatirameracetata tijekom trudnoće.

Dojenje

Fizikalno-kemijska svojstva i niska oralna apsorpcija ukazuju na to da je izloženost novorođenčadi/dojenčadi glatirameracetatu putem majčinog mlijeka zanemariva. Podaci neintervencijskog retrospektivnog ispitivanja provedenog na 60 dojenčadi dojenih mlijekom majki koje su bile izložene glatirameracetatu u odnosu na 60 dojenčadi dojenih mlijekom majki koje nisu bile izložene nekom od lijekova koji utječu na tijek bolesti te ograničeni podaci prikupljeni u ljudi nakon stavljanja lijeka u promet nisu ukazali na negativne učinke glatirameracetata.

Remurel se može koristiti za vrijeme dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu ispitivani učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Većina podataka o sigurnosti primjene glatirameracetata prikupljena je za glatirameracetata 20 mg/ml koji se primjenjivao u supkutanoj injekciji jedanput na dan. U ovom dijelu prikazani su združeni podaci o sigurnosti primjene prikupljeni u četiri placebom kontrolirana ispitivanja glatirameracetata 20 mg/ml koji se primjenjivao jedanput na dan i jednom placebom kontroliranom ispitivanju glatirameracetata 40 mg/ml koji se primjenjivao tri puta tjedno. Nije provedena izravna usporedba sigurnosti primjene lijeka glatirameracetata od 20 mg/ml (primjenjivanog svakodnevno) i 40 mg/ml (primjenjivanog tri puta tjedno) u istom ispitivanju.

Glatirameracetat 20 mg/ml (primjenjivan jedanput na dan)

U svim kliničkim ispitivanjima lijeka glatirameracetata 20 mg/ml, reakcije na mjestu davanja injekcije bile su najčešće nuspojave i prijavila ih je većina bolesnika koja je primala glatirameracetat. U kontroliranim studijama, udio bolesnika koji su barem jedanput prijavili te reakcije bio je veći u onih koji su primali glatirameracetat 20 mg/ml (70%), nego u onih koji su primali injekcije placeba (37%). Najčešće prijavljene reakcije na mjestu primjene injekcije bile su eritem, bol, otekline, svrbež, edem, upala i preosjetljivost, koje su češće prijavljene u bolesnika liječenih glatirameracetom 20 mg/ml u odnosu na placebo.

Reakcija povezana s barem jednim ili više sljedećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo uz osjećaj vrućine), bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija (vidjeti dio 4.4), opisana je kao neposredna postinjekcijska reakcija. Do te reakcije može doći unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije lijeka glatirameracetat. Barem jedan od simptoma takve neposredne postinjekcijske reakcije prijavilo je barem jednom 31% bolesnika koji su primali glatirameracetat 20 mg/ml, u usporedbi s 13% bolesnika koji su primali placebo.

Nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište nalaze se u donjoj tablici. Podaci iz kliničkih ispitivanja potječu iz 4 pivotalna, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 512 bolesnika koji su primali glatirameracetat 20 mg/dan i 509 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci. Tri ispitivanja relapsno-remitirajuće MS (RRMS) uključila su ukupno 269 bolesnika koji su primali glatirameracetat 20 mg/dan i 271 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 35 mjeseci. Četvrto ispitivanje na bolesnicima koji su imali prvu kliničku epizodu te su visokorizični za razvoj klinički jasne multiple skleroze uključivalo je 243 bolesnika koji su primali glatirameracetat 20 mg/dan i 238 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci.

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i 1/1000)	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija, gripa	bronhitis, gastroenteritis, herpes simplex, otitis media, rinitis, zubni apscesi, vaginalna kandidijaza*	apsces, celulitis, furunkuli, herpes zoster, pijelonefritis		
Dobroćudne, zloćudne i nespécificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		benigne novotvorine kože, novotvorine	karcinom kože		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija*	leukocitoza, leukopenija, splenomegalija, trombocitopenija,		

			abnormalna morfologija limfocita		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	anafilaktična reakcija		
Endokrini poremećaji			guša, hipertireoidizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija, porast tjelesne težine*	intolerancija alkohola, giht, hiperlipidemija, povišene vrijednosti natrija u krvi, snižene vrijednosti feritina u serumu		
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost*, depresija	nervoza	abnormalni snovi, konfuzno stanje, euforično raspoloženje, halucinacije, neprijateljsko raspoloženje, manija, poremećaj ličnosti, pokušaj suicida		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija, hipertonija, migrena, poremećaj govora, sinkopa, tremor*	sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaji, konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motorna disfunkcija, mioklonus, neuritis, neuromuskularna blokada, nistagmus, paraliza, paraliza živca peroneusa, stupor, defekt vidnog polja		
Poremećaji oka		diplopija, poremećaj oka*	katarakta, lezije rožnice, suho oko, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija		
Poremećaji uha		poremećaj uha			

i labirinta					
Srčani poremećaji		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinus bradikardija, paroksizmalna tahikardija		
Krvožilni poremećaji	vazodilatacija*		varikozne vene		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja*	kašalj, sezonski rinitis	apneja, epistaksa, hiperventilacija, laringospazam, plućni poremećaj, osjećaj gušenja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	anorektalni poremećaj, konstipacija, dentalni karijes, dispepsija, disfagija, fekalna inkontinencija, povraćanje*	kolitis, polip kolona, enterokolitis, eruktacija, ezofagealni vrijed, periodontitis, rektalno krvarenje, povećanje žlijezda slinovnica		
Poremećaji jetre i žuči		abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije	kolelitijaza, hepatomegalija	toksičan hepatitis, oštećenje jetre	zatajenje jetre**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	ekhimioza, pojačano znojenje (hiperhidroza), svrbež, poremećaj kože*, urtikarija	angioedem, kontaktni dermatitis, erythema nodosum, čvor na koži		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima*	bol u vratu	artritis, burzitis, bol u kuku, mišićna atrofija, osteoartritis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urgencija mokrenja, učestalo mokrenje, retencija urina	hematurija, nefrolitijaza, poremećaj mokraćnog trakta, abnormalnosti mokraće		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			povećanje dojki, erektilna disfunkcija, zdjelični prolaps, prijavizam, poremećaj		

			prostate, abnormalni nalaz brisa cerviksa, poremećaj testisa, vaginalno krvarenje, vulovaginalni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bol u prsištu*, reakcije na mjestu primjene injekcije*§, bol*	zimica*, edem lica*, atrofija na mjestu primjene injekcije#, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	ciste, mamurnost, hipotermija, trenutna reakcija nakon primjene injekcije, upala, nekroza na mjestu primjene injekcije, poremećaji mukoznih membrana		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			postvakcinacijski sindrom		

*Za više od 2% (>2/100) veća incidencija je u skupini koja je primala glatirameracetat, nego u skupini koja je primala placebo. Nuspojave bez oznake * predstavljaju razliku manju ili jednaku 2%.

** Prijavljeno je nekoliko slučajeva transplantacije jetre.

§ Izraz 'reakcije na mjestu primjene injekcije' (različite vrste) obuhvaća sve štetne događaje na mjestu primjene injekcije, osim atrofije i nekroze na mjestu primjene injekcije koje su navedene odvojeno u tablici.

Uključuje pojmove koji se odnose na lokaliziranu lipoatrofiju na mjestima primjene injekcije. U četvrtom ispitivanju navedenom gore, otvorena faza liječenja uslijedila je nakon razdoblja kontroliranog placebo (vidjeti dio 5.1). Nisu zapažene promjene u poznatom profilu rizika glatirameracetata tijekom praćenja otvorene faze u razdoblju do 5 godina.

Glatirameracetat 40 mg/ml (primjenjivan tri puta tjedno)

Sigurnost lijeka glatirameracetata 40 mg/ml bila je procijenjena na temelju dvostruko slijepog, placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s RRMS u kojem je ukupno 943 bolesnika bilo liječeno glatirameracetatom 40 mg/ml tri puta tjedno, a 461 bolesnik placebo tijekom 12 mjeseci.

Općenito je vrsta nuspojava opaženih u bolesnika liječenih glatirameracetatom 40 mg/ml primjenjivanog tri puta tjedno već bila poznata i zabilježena za glatirameracetat 20 mg/ml primjenjivan svakodnevno. Posebno su nuspojave na mjestu primjene injekcije i neposredne postinjekcijske reakcije bile zabilježene manjom učestalošću za glatirameracetat 40 mg/ml primjenjivan tri puta tjedno nego za glatirameracetat 20 mg/ml primjenjivan svakodnevno (35,5% naspram 70% za nuspojave na mjestu primjene injekcije, odnosno 7,8% naspram 31% za neposredne postinjekcijske reakcije).

Reakcije na mjestu primjene injekcije prijavilo je 36% bolesnika koji su primali glatirameracetat 40 mg/ml u usporedbi s 5% onih koji su primali placebo. Neposrednu postinjekcijsku reakciju prijavilo je 8% bolesnika koji su primali glatirameracetat 40 mg/ml u usporedbi s 2% onih koji su primali placebo.

Zabilježeno je nekoliko posebnih nuspojava:

- Anafilaktične reakcije mogu se pojaviti ubrzo nakon primjene glatirameracetata, čak i mjesecima do godinama nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).
- Nije zabilježena nekroza na mjestu primjene injekcije.
- Eritem na koži i bol u ekstremitetima, koji nisu zabilježeni za glatirameracetat 20 mg/ml, prijavilo je, svaku nuspojavu pojedinačno, 2,1% bolesnika koji su primali glatirameracetat 40 mg/ml (često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$).
- Ozljedu jetre uzrokovanu lijekom i toksični hepatitis, prijavio je svaku nuspojavu pojedinačno, po jedan bolesnik (0,1%) liječen lijekom glatirameracetatom 40 mg/ml (manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja glatirameracetatom (do 300 mg glatirameracetata). Ti slučajevi nisu bili povezani s bilo kojim drugim nuspojavama koje već nisu spomenute u dijelu 4.8.

Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnike se mora nadzirati te primijeniti primjereno simptomatsko i potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulatori, Drugi imunostimulatori

ATK oznaka: L03AX13

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim glatirameracetat terapijski djeluje u relapsnim oblicima multiple skleroze nije potpuno rasvijetljen, no za pretpostaviti je da uključuje modulaciju imunoloških procesa. Ispitivanja na životinjama i bolesnicima s multiplom sklerozom sugeriraju da glatirameracetat djeluje na urođene imunološke stanice, uključujući monocite, dendritičke stanice i B stanice, što u konačnici modulira adaptivne funkcije B i T stanica, inducirajući protuupalnu i regularnu sekreciju citokina. Nije poznato je li terapijski učinak posredovan gore opisanim staničnim učincima zbog toga što je patofiziologija multiple skleroze samo djelomično poznata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Dokazi koji podupiru učinkovitost glatirameracetata 40 mg/ml primijenjenog supkutano injekcijom tri puta tjedno u smanjenju učestalosti relapsa proizlaze iz jednog 12-mjesečnog, placebom kontroliranog ispitivanja.

U glavnom kliničkom ispitivanju, relapsno-remitirajuća multipla skleroza bila je karakterizirana najmanje jednim dokumentiranim relapsom u prethodnih 12 mjeseci ili najmanje dva dokumentirana

relapsa u prethodna 24 mjeseca ili jednim dokumentiranim relapsom u razdoblju između prethodnih 12 i 24 mjeseca s najmanje jednom dokumentiranom lezijom pojačanom gadolinijem na T1 snimkama magnetske rezonancije učinjene u prethodnih 12 mjeseci.

Mjera primarnog ishoda bila je ukupni broj potvrđenih relapsa. Sekundarni MR ishodi uključili su kumulativni broj novih/povećavajućih T2 lezija i kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimkama, mjerenih u 6. i 12. mjesecu ispitivanja.

Ukupno je 1404 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 u skupine koje su primale ili glatirameracetat 40 mg/ml (n = 943) ili placebo (n = 461). Obje terapijske skupine bile su usporedive s obzirom na početne demografske značajke, obilježja MS bolesti i MR parametre. Bolesnici su imali medijan od 2,0 relapsa u 2 godine prije probira.

U usporedbi s placebom, bolesnici liječeni glatirameracetatom 40 mg/ml tri puta tjedno imali su važne i statistički značajno smanjene mjere primarnog i sekundarnog ishoda, što je bilo sukladno učinku liječenja glatirameracetata 20 mg/ml primijenjenim svakodnevno.

Sljedeća tablica prikazuje vrijednosti mjera primarnog i sekundarnog ishoda u populaciji koju se namjeravalo liječiti:

Mjera ishoda	Procjene prilagođenih srednjih vrijednosti		P-vrijednost
	GA (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Godišnja stopa relapsa (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Razlika u apsolutnom riziku* (95% interval pouzdanosti)	-0,174 [-0,2841 to -0,0639]		
Kumulativni broj novih/povećavajućih T2 lezija u 6. i 12. mjesecu	3,650	5,592	p<0,0001
Omjer stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,653 [0,546 to 0,780]		
Kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimkama u 6. i 12. mjesecu	0,905	1,639	p<0,0001
Omjer stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,552 [0,436 to 0,699]		

*Razlika u apsolutnom riziku definirana je kao razlika između prilagođene srednje vrijednosti ARR-a za GA 40 mg tri puta tjedno i prilagođene srednje vrijednosti ARR-a za placebo.

** Omjer stopa definiran je kao omjer prilagođenih srednjih vrijednosti stopa GA 40 mg tri puta tjedno i placeba

Nije provedena izravna usporedba djelotvornosti i sigurnosti primjene glatirameracetat od 20 mg/ml (primjenjivanog svakodnevno) i 40 mg/ml (primjenjivanog tri puta tjedno) u istom ispitivanju.

Glatirameracetat 40 mg/ml: Udio bolesnika s 3-mjesečnom potvrđenom progresijom nesposobnosti (eng. *confirmed disability progression* (CDP)) bio je krajnji pokazatelj ishoda 12-mjesečne placebom kontrolirane studije (GALA). 3-mjesečni CDP je zabilježen kod 3% i 3,5% grupe koja je primala placebo i grupe koja je primala glatiramer (*odds ratio*, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Uključujući otvoreno proširenje studije (do 7 godina), vrijeme do 6-mjesečnog CDP je bio krajnji pokazatelj ishoda. Omjer rizika (HR) [95% CI] s ciljem liječenja kohorte, uspoređujući glatiramer skupinu s ranim početkom prema grupi s odgođenim početkom bio je 0,892 [0,688, 1,157] Zasada nema dokaza za primjenu glatirameracetata u bolesnika s primarnom ili sekundarnom progresivnom bolešću.

Remurel je hibridni lijek. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetičke studije nisu provedene na bolesnicima. *In vitro* dobiveni podaci i ograničeni podaci dobiveni na zdravim dobrovoljcima ukazuju da se supkutanom primjenom glatirameracetata, djelatna tvar brzo apsorbira te da se veliki dio doze brzo degradira u manje fragmente već u potkožnom tkivu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, osim upozorenja koja su navedena u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka. Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka u ljudi, ne mogu se utvrditi granice izloženost kod ljudi i životinja.

Odlaganje imunih kompleksa u bubrežnim glomerulima zabilježeno je kod malog broja štakora i majmuna koji su lijek primali najmanje 6 mjeseci. U dvogodišnjoj studiji na štakorima, nije primijećeno odlaganje imunog kompleksa u bubrežnim glomerulima.

Pojava anafilaksije zabilježena je nakon davanja lijeka senzibiliziranim životinjama (zamorci ili miševi). Važnost tih podataka za ljude nije poznata.

Toksičnost na mjestu davanja injekcije često je uočena na životinjama nakon ponovljene primjene.

U štakora, manje, ali statistički značajno smanjenje dobivanja na tjelesnoj masi kod mladunaca čije su majke liječene tijekom trudnoće i dojenja zabilježeno je pri potkožnim dozama od $\geq 6\text{ mg/kg/dan}$ (2,83-puta najviše preporučene humane dnevne doze za odraslu osobu od 60 kg, bazirano na mg/m^2) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nisu zabilježeni nikakvi drugi značajni učinci na rast i razvoj mladunaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Manitol
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Ne zamrzavati.

Ako se napunjene štrcaljke ne mogu čuvati u hladnjaku, mogu se čuvati na temperaturi od 15°C do 25°C , do najviše mjesec dana.

Nakon perioda od mjesec dana, ako se štrcaljke napunjene glatirameracetatom ne iskoriste i još su uvijek u originalnom pakiranju, moraju se ponovno čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnik se sastoji od staklenog trupa štrcaljke za jednokratnu primjenu s ugrađenom iglom. Gumeni čep (bromobutil, tip 1) je umetnut u trup štrcaljke radi zatvaranja te djeluje kao dio potisnog klipa tijekom injektiranja. Potisni klip je pričvršćen navojem u gumeni čep. Igla je prekrivena zaštitnom kapicom.

Volumen otopine u štrcaljki je 1,0 ml.

3 napunjene štrcaljke
12 napunjenih štrcaljki
36 (3 x 12) napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-589516554

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. listopad 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. ožujka 2025.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.