

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Remurel 20 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (1 ml) s injekčním roztokem obsahuje 20 mg glatiramer-acetátu*, odpovídající 18 mg glatirameru.

* Glatiramer-acetát je acetát syntetických polypeptidů obsahující čtyři přirozeně se vyskytující aminokyseliny: kyselinu L-glutamovou, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin v molárním frakčním rozmezí 0,129 - 0,153; 0,392 - 0,462; 0,086 - 0,100 a 0,300 - 0,374. Průměrná molekulová hmotnost glatiramer-acetátu je v rozsahu 5000-9000 daltonů. V důsledku jeho komplexního složení není možné zcela charakterizovat žádný specifický polypeptid včetně hlediska sekvencí aminokyselin, i když konečné složení glatiramer-acetátu není zcela náhodné.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý/nahnědlý roztok bez viditelných částic.
Injekční roztok má pH 5,5 – 7,0 a osmolaritu asi 265 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Glatiramer-acetát je indikován k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy (RS) (viz bod 5.1. pro důležité informace o populaci, pro kterou byla stanovena účinnost).

Glatiramer-acetát není indikován k léčbě primární nebo sekundární progresivní RS.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba glatiramer-acetátem má být zahájena pod dohledem neurologa nebo lékaře se zkušenostmi s léčbou RS.

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých je 20 mg glatiramer-acetátu (jedna předplněná injekční stříkačka), podaného subkutánní injekcí jedenkrát denně.

V současné době není známo, jak dlouho má být pacient léčen.

Rozhodnutí ohledně dlouhodobé léčby musí být učiněno ošetřujícím lékařem na základě individuálního přístupu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost glatiramer-acetátu nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Nicméně, omezené literární údaje naznačují, že bezpečnostní profil u dospívajících ve věku 12 až 18 let léčených glatiramer-acetátem subkutánně každý den je obdobný tomuto profilu u dospělých.

Nejsou dostupné dostatečné informace o použití glatiramer-acetátu u dětí do 12 let věku, což nedovoluje vydat jakékoli doporučení pro jeho použití. Proto se glatiramer-acetát nemá u této populace používat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Podávání glatiramer-acetátu nebylo u starších pacientů specificky hodnoceno.

Porucha funkce ledvin

Použití glatiramer-acetátu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebylo specificky hodnoceno (viz. bod 4.4.).

Způsob podání

Glatiramer-acetát se podává subkutánně.

Pacienti musí být vyškoleni v technikách samostatného podávání injekce a první samostatnou injekci si musí podat pod dohledem zdravotníka a setrvat pod jeho dohledem 30 minut po aplikaci.

Pro každou injekci je nutné měnit místo vpichu, aby se omezila pravděpodobnost místního podráždění či bolesti po injekci. Místem, kam si pacient sám může injekci aplikovat, může být břicho, paže, hýždě nebo stehna.

Jestliže chce pacient pro aplikaci injekce použít injekční zařízení, je k dispozici zdravotnický prostředek Autoxon. Zařízení Autoxon je autoinjektor, který je schválen pouze pro použití s přípravkem Remurel 20 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a nebyl testován s jinými předplněnými injekčními stříkačkami. Zařízení Autoxon musí být používáno tak, jak je doporučeno v informacích dodávaných výrobcem zařízení.

4.3 Kontraindikace

Glatiramer-acetát je kontraindikován v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku (glatiramer-acetát) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glatiramer-acetát se má podávat pouze ve formě subkutánní injekce. Glatiramer acetát se nemá podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Ošetřující lékař musí pacientovi vysvětlit, že během několika minut po podání injekce glatiramer- acetátu se může objevit některý z následujících účinků: vazodilatace (zrudnutí), bolesti na hrudi, dyspnoe, palpitace nebo tachykardie (viz bod 4.8). Většina z těchto příznaků je krátkodobá a spontánně vymizí bez následků. Pokud se objeví závažný nežádoucí účinek, pacient musí ihned přerušit léčbu glatiramer-acetátem a vyhledat svého lékaře nebo pohotovost. Podle uvážení lékaře může být zahájena symptomatická léčba.

Není známo, že by některá skupina pacientů byla více ohrožena výskytem těchto nežádoucích účinků. Přesto je třeba zvýšené opatrnosti při podávání glatiramer-acetátu pacientům s kardiologickými problémy v anamnéze. Tito pacienti musí být během léčby pravidelně sledováni.

Křeče a/nebo anafylaktické nebo alergické reakce byly hlášeny vzácně.

Vzácně se mohou objevit vážné hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus, anafylaxe nebo urtikarie). Pokud jsou reakce závažné, musí být zahájena odpovídající léčba a podávání glatiramer-acetátu musí být přerušeno.

Protilátky proti glatiramer-acetátu byly detekovány v séru pacientů během denní chronické léčby s glatiramer-acetátem. Maximální hladiny byly dosaženy po průměrném trvání léčby 3-4 měsíce, potom poklesly a ustálily se na hladině mírně zvýšené oproti původním hodnotám.

Nejsou důkazy o tom, že by protilátky proti glatiramer-acetátu byly neutralizující nebo že by jejich tvorba ovlivňovala klinickou účinnost glatiramer-acetátu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin mají být během léčby glatiramer-acetátem sledovány funkce ledvin. Přestože u pacientů nebyla prokázána glomerulární depozice imunokomplexů, nelze tuto možnost vyloučit.

Byly pozorovány vzácné případy těžkého poškození jater (včetně hepatitidy se žloutenkou, selhání jater a v ojedinělých případech transplantace jater). K poškození jater došlo několik dní až let po zahájení léčby glatiramer-acetátem. Většina případů závažného poškození jater odezněla po přerušení léčby. V některých případech se tyto reakce vyskytly za přítomnosti nadměrné konzumace alkoholu, existujícího nebo dříve se vyskytujícího poškození jater a s použitím dalších potenciálně hepatotoxických léků. Pacienti mají být pravidelně sledováni z hlediska známek poškození jater a mají být poučeni, aby v případě příznaků poškození jater okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. V případě klinicky těžkého poškození jater je potřeba zvážit ukončení používání glatiramer-acetátu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi glatiramer-acetátem a dalšími léčivými přípravky nebyly hodnoceny.

Pozorování z existujících klinických studií a zkušeností po uvedení na trh nenaznačují žádné významné interakce glatiramer-acetátu s léčbou, která se běžně používá u pacientů s RS, včetně souběžného podávání kortikosteroidů po dobu až 28 dnů.

Studie *in vitro* naznačují, že glatiramer-acetát se v krvi vysoce váže na plazmatické proteiny, není však vytěsňován ani nevytěsňuje z vazby fenytoin nebo karbamazepin. Protože však existuje teoretická možnost, že glatiramer-acetát může ovlivňovat distribuci látek, které se vážou na plazmatické bílkoviny, souběžné podávání těchto léčivých přípravků má být pečlivě monitorováno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Současné údaje získané ze souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu glatiramer-acetátu. V současné době nejsou k dispozici relevantní epidemiologické údaje. Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyhnout se použití glatiramer-acetátu během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřevažuje nad rizikem pro plod.

Kojení

Fyzikálně-chemické vlastnosti a nízká perorální absorpce naznačují, že expozice novorozenců/kojenců glatiramer-acetátu prostřednictvím lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neintervenční retrospektivní studie u 60 kojených dětí matek vystavených glatiramer-acetátu ve srovnání s 60 kojenými dětmi matek, které nebyly vystaveny žádné léčbě onemocnění modifikujícími léčivými a omezená postmarketingová data u lidí neprokázaly žádné negativní účinky glatiramer-acetátu. Glatiramer-acetát může být užíván během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu glatiramer-acetátu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve všech klinických studiích byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu injekce a byly hlášeny u většiny pacientů užívajících glatiramer-acetát. V kontrolovaných studiích byl podíl pacientů, kteří zaznamenali tyto reakce, nejméně jednou vyšší u pacientů léčených glatiramer-acetátem (70 %) oproti pacientům užívajících placebo (37 %). Nejčastěji hlášenými reakcemi v místě vpichu byly v klinických studiích a na základě postmarketingových zkušeností erytém, bolest, zatvrdnutí, pruritus, otok, zánět, hypersenzitivita a vzácně lipoatrofie a kožní nekróza.

Reakce spojená alespoň s jedním nebo více z následujících příznaků se popisuje jako bezprostřední reakce po podání injekce: vazodilatace (zrudnutí), bolesti na hrudi, dyspnoe, palpitace nebo tachykardie (viz bod 4.4). Tato reakce se může objevit během několika minut po podání injekce glatiramer-acetátu. Alespoň jeden z příznaků této bezprostřední reakce po podání injekce byl hlášen nejméně jednou u 31 % pacientů užívajících glatiramer-acetát oproti 13 % pacientů užívajících placebo.

Nežádoucí účinky zjištěné na základě klinických studií a zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce. Data z klinických studií byla odvozena ze čtyř pivotních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií s celkem 512 pacienty léčenými glatiramer-acetátem a 509 pacienty užívajícími placebo po dobu až 36 měsíců. Tři studie týkající se relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS) zahrnovaly celkem 269 pacientů léčených glatiramer-acetátem a 271 pacientů užívajících placebo po dobu až 35 měsíců. Čtvrtá studie u pacientů, u nichž se objevila první klinická epizoda a u nichž bylo zjištěno vysoké riziko rozvoje klinicky potvrzené RS zahrnovala 243 pacientů léčených glatiramer-acetátem a 238 pacientů užívajících placebo po dobu až 36 měsíců.

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce, chřipka	Bronchitida, gastroenteritida, herpes simplex, otitis media, rinitida, zubní absces, vaginální kandidóza*	Absces, celulitida, furunkl, herpes zoster, pyelonefritida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Benigní novotvar kůže, novotvar	Maligní nádorové onemocnění kůže		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		Lymfadenopatie*	Leukocytóza, leukopenie, splenomegalie, trombocytopenie, abnormální morfologie lymfocytů		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			
Endokrinní poruchy			Struma, hypertyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, zvýšená tělesná hmotnost*	Intolerance alkoholu, dna, hyperlipidemie, zvýšená hladina sodíku v krvi, snížená hladina sérového feritinu		
Psychiatrické poruchy	Úzkost*, deprese	Nervozita	Abnormální sny, stav zmatenosti, euforická nálada, halucinace, hostilita, mánie, poruchy osobnosti, sebevražedný pokus		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Dysgeuzie, hypertonie, migréna, poruchy řeči, synkopa, tremor*,	Syndrom karpálního tunelu, kognitivní poruchy, konvulze, dysgrafie, dyslexie, dystonie, motorická dysfunkce, myoklonus, neuritida, nervosvalová blokáda, nystagmus, paralýza, obrna lýtkového nervu, stupor, porucha zrakového pole		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy oka		Diplopie, poruchy oka*	Katarakta, korneální léze, syndrom suchých očí, krvácení do oka, ptóza očního víčka, mydriáza, atrofie optického nervu		
Poruchy oka a labyrintu		Porucha ucha			
Srdeční poruchy		Palpitace*, tachykardie*	Extrasystoly, sinusová bradykardie, paroxysmální tachykardie		
Cévní poruchy	Vazodilace*		Varixy		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe*	Kašel, senná rýma	Apnoe, epistaxe, hyperventilace, laryngospasmus, plicní poruchy, pocit dušení		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*	Anorexie, zácpa, zubní kaz, dyspepsie, dysfagie, inkontinence stolice, zvracení*	Zánět střeva, střevní polypy, enterokolitida, říhání, jícnový vřed, periodontitida, rektální krvácení, zvětšení slinné žlázy		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální funkční jaterní testy	Cholelitiáza, hepatomegalie	Toxická hepatitida, poškození jater	Selhání jater**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka*	Ekchymóza, nadměrné pocení*, svědění, poruchy kůže*, kopřivka	Angioedém, kontaktní dermatitida, erythema nosodum, kožní uzlík		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest v zádech*	Bolest šíje	Artritida, burzitida, bolest v boku, svalová atrofie, osteoartritida		

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy ledvin a močových cest		Nucení na močení, polakisurie, retence moči	Hematurie, nefrolitiáza, poruchy močových cest, abnormalita moči		
Poruchy reprodukčních o systému a prsu			Zduření prsů, erektilní dysfunkce, výhřez pánevních orgánů, priapismus, prostatické obtíže, abnormální stěr z děložního čípku, testikulární porucha, vaginální krvácení, vulvovaginální poruchy		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, bolest na hrudi*, reakce v místě injekce*§, bolest*	Zimnice*, otok tváře*, atrofie v místě injekce♣, lokální reakce*, periferní edém, edém, horečka	Cysta, kocovina, hypotermie, okamžitá reakce po injekci, zánět, nekróza v místě injekce, poškození sliznice		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Postvakcinační syndrom		

*Více než o 2 % (>2/100) vyšší incidence ve skupině léčené glatiramer-acetátem oproti skupině užívající placebo. Nežádoucí účinky bez symbolu * reprezentují rozdíl menší nebo rovný 2 %.

**Bylo hlášeno několik případů transplantace jater.

§ Termín „reakce v místě injekce“ (různého druhu) zahrnuje všechny nežádoucí účinky v místě injekce s výjimkou atrofie místa injekce a nekrózy místa injekce, které jsou v tabulce uvedeny zvlášť.

♣ Zahrnuje termíny, které se vztahují k lokalizované lipoatrofii v místě vpichu injekce.

Ve čtvrté studii uvedené výše následovala po placebem kontrolovaném období otevřená fáze léčby (viz bod 5.1). Během sledovaného období otevřené fáze trvající 5 let nebyla pozorována žádná změna ve známém profilu rizika pro glatiramer-acetát.

Následující hlášení nežádoucích účinků byla získána od pacientů s RS léčených glatiramer-acetátem v nekontrolovaných klinických studiích a z postmarketingových hlášení s glatiramer-acetátem: hypersenzitivní reakce (zahrnující vzácný výskyt anafylaxe, ≥1/10 000 až < 1/1000).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo zaznamenáno několik případů předávkování glatiramer-acetátem (do dávky 300 mg glatiramer-acetátu). Tyto případy nebyly spojeny s jinými nežádoucími účinky než těmi, které jsou uvedeny v bodě 4.8.

Léčba

V případě předávkování musí být pacient monitorován a musí být zahájena odpovídající symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná imunostimulancia. ATC kód: L03AX13

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku, kterým glatiramer-acetát působí u pacientů relabujících forem s RS, není zcela objasněn, ale může zahrnovat modulaci imunitních procesů. Studie na zvířatech a pacientech s RS naznačují, že glatiramer-acetát působí na imunitní buňky, včetně monocytů, dendritických buněk, a B-buněk, které následně modulují adaptivní funkce B- a T-buněk indukujících sekreci protizánětlivých a regulačních cytokinů. Zda je terapeutický účinek zprostředkován buněčnou cestou, jak je popsáno výše, není známo, protože patofyziologie RS je známa jenom částečně.

Klinická účinnost a bezpečnost

RRRS:

Celkově bylo glatiramer-acetátem léčeno 269 pacientů ve třech kontrolovaných studiích. První z nich byla dvouletá studie zahrnující 50 pacientů (glatiramer-acetát n=25, placebo n=25), u nichž byla diagnostikována relabující, remitující RS podle tehdy akceptovaných standardních kritérií, a u nichž se objevily alespoň 2 ataky neurologické dysfunkce (exacerbace) v průběhu předchozího dvouletého období. Druhá studie měla stejná vstupní kritéria a zahrnovala 251 pacientů léčených po dobu až 35 měsíců (glatiramer-acetát n=125, placebo n=126). Třetí, devítiměsíční studie, zahrnovala 239 pacientů (glatiramer-acetát n=119, placebo n=120). Vstupní kritéria byla podobná těm v první a druhé studii s doplňujícím požadavkem, aby pacienti vykazovali při MRI screeningu nejméně jednu gadoliniem zvýrazněnou lézi.

V klinických studiích u pacientů s RS léčených glatiramer-acetátem bylo pozorováno signifikantní snížení počtu relapsů ve srovnání s placebem.

V nejrozsáhlejší kontrolované studii byla četnost relapsů snížena o 32 % z 1,98 ve skupině dostávající placebo na 1,34 ve skupině léčené glatiramer-acetátem.

Dostupná jsou expoziční data z až 12letého sledování 103 pacientů léčených glatiramer-acetátem.

Glatiramer-acetát také prokázal příznivé účinky u MRI parametrů relevantních pro relabující-remitující RS ve srovnání s placebem.

Glatiramer-acetát 20 mg/ml: V kontrolované studii 9001/9001E, v níž bylo zařazeno 251 pacientů, kteří byli sledováni až 35 měsíců (včetně zaslepené fáze rozšíření 9001E studie 9001), bylo kumulativní procento pacientů, u kterých došlo k 3měsíční potvrzené progresi invalidity, 29,4 % pro placebo a 23,2 % pro pacienty léčené glatiramer-acetátem ($p=0,199$).

Není prokázáno, že by léčba glatiramer-acetátem ovlivňovala účinnost trvání nebo závažnosti relapsů.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o používání glatiramer-acetátu u pacientů s primárně nebo sekundárně progresivní formou onemocnění.

Ojedinelá klinická epizoda naznačující RS:

U pacientů s dobře definovanou, ojedinělou, unifokální neurologickou manifestací a MRI nálezem silně naznačujícím RS (nejméně dvě cerebrální léze o průměru nad 6 mm na T₂-váženém MRI) byla provedena placebem kontrolovaná studie zahrnující 481 pacientů (glatiramer-acetát $n=243$, placebo $n=238$). Je nutné vyloučit jakékoli jiné onemocnění, která by mohlo lépe vysvětlit příznaky pacienta, než je RS.

Po placebem kontrolovaném období následovala otevřená fáze léčby: Pacienti, kteří měli buď příznaky RS nebo byli symptomatictí po dobu tří let, dle toho co nastalo dříve, byli přiděleni k aktivní léčbě v otevřené fázi léčby na další období dvou let, které nepřekračovalo maximální celkové trvání léčby 5 let. Z 243 pacientů, kteří byli na začátku randomizováni pro glatiramer-acetát pokračovalo v používání glatiramer-acetátu 198 v nezaslepené fázi. Z 238 náhodně vybraných pacientů, kterým bylo na počátku přiděleno placebo, přešlo 211 pacientů na otevřenou fázi léčby glatiramer-acetátem.

Během placebem kontrolovaného období až tří let zpomaloval glatiramer-acetát progresi od první klinické příhody po klinicky prokázanou RS (CDMS) podle Poserových kritérií statisticky a klinicky významným způsobem, odpovídajícím snížení rizika o 45 % (Hazard ratio = 0,55; 95% interval spolehlivosti [0,40; 0,77], $p = 0,0005$). Podíl pacientů, kteří konvertovali na CDMS byl 43 % u skupiny s placebem a 25 % u skupiny s glatiramer-acetátem.

Příznivý účinek léčby glatiramer-acetátem oproti placebo byl také demonstrován na dvou sekundárních MRI cílech, tj. počtu nových T₂ lézí a objemu T₂ lézí.

Post hoc analýzy podskupin byly provedeny u pacientů s různými výchozími charakteristikami pro identifikaci populace s vysokým rizikem vzniku sekundární ataky. U subjektů s nejméně jednou T₁ gadoliniem zvýrazněnou lézí a 9 nebo více T₂ lézemi na výchozím MR vyšetření, byla konverze na CDMS evidentní u 50 % subjektů užívajících placebo v porovnání s 28 % subjektů léčených glatiramer-acetátem po 2,4 letech. U subjektů s 9 nebo více T₂ lézemi před zahájením léčby byla konverze na CDMS evidentní u 45 % subjektů užívajících placebo v porovnání s 26 % subjektů léčených glatiramer-acetátem po 2,4 letech. Vliv časně léčby glatiramer-acetátem na dlouhodobý vývoj onemocnění však není znám ani u těchto vysoce rizikových podskupin, protože studie byla hlavně zaměřena na hodnocení času do druhé příhody. V každém případě lze o léčbě uvažovat pouze u pacientů s vysokým rizikem.

Účinek v placebem kontrolované fázi byl udržen v dlouhodobém kontrolním období až 5 let. Čas progresu od první klinické příhody do CDMS byl prodloužen při časně léčbě glatiramer-acetátem ve srovnání s opožděnou léčbou, což ukazuje 41% pokles rizika u časně ve srovnání s pozdní léčbou (Hazard Ratio = 0,59; 95 % interval spolehlivosti [0,44; 0,80], $p = 0,0005$). Podíl subjektů ve skupině s opožděným začátkem, u nichž došlo k progresi, byl vyšší (49,6 %) ve srovnání s těmi, kteří byli ve skupině s časným začátkem (32,9 %).

Konzistentní účinek ve prospěch časné léčby ve srovnání s opožděnou léčbou v čase byl pozorován pro roční počty lézí v průběhu hodnoceného období u nových T₁ gadolinem zvýrazněných lézí (pokles o 54 %; p<0,0001), nových T₂ lézí (pokles o 42 %; p<0,0001) a nových T₁ hypointenzivních lézí (pokles o 52 %; p<0,0001). Účinek na pokles ve prospěch časného versus pozdního zahájení léčby byl rovněž pozorován u celého počtu nových T₁ gadolinem zvýrazněných lézí (pokles o 46 %; p=0,001), u objemu T₁ gadolinem zvýrazněných lézí (průměrný rozdíl -0,06 ml; p<0,001) a také celkového počtu nových T₁ hypointenzivních lézí (pokles o 46 %; p<0,001) měřeno po celé trvání studie.

Nebyly pozorovány žádné jasné rozdíly mezi kohortami skupina s časným zahájením a opožděným zahájením pro objem hypointenzivních T₁ lézí nebo atrofii mozku v průběhu 5 let. Analýza mozkové atrofie však při poslední pozorované hodnotě (upravená pro léčebnou expozici) ukázala pokles ve prospěch časné léčby glatiramer-acetátem (průměrný rozdíl procentuální změny objemu mozku byl 0,28 %, p = 0,0209).

Remurel 20 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je hybridní léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici v databázi MRP přípravků (MRI index); <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie u pacientů nebyly provedeny. Údaje ze studií *in vitro* a omezené údaje od zdravých dobrovolníků ukazují, že při subkutánním podání glatiramer-acetátu se léčivá látka rychle vstřebává a že velká část dávky se rychle odbourává na malé fragmenty již v podkožní tkáni.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje, získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, kromě informací, které jsou obsaženy v ostatních částech SPC. Vzhledem k nedostatku farmakokinetických údajů u člověka nelze hranici expozice mezi humánní a zvířecí populací stanovit.

Ukládání imunokomplexů v ledvinných glomerulech bylo hlášeno u malého počtu potkanů a opic léčených po dobu alespoň 6 měsíců. Ve dvouleté studii u potkanů nebylo ukládání imunokomplexů do ledvinných glomerulů pozorováno.

Po aplikaci senzibilizovaným zvířatům (morčatům nebo myším) byla zaznamenána anafylaxe. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Toxicita v místě vpichu injekce byla často zaznamenána po opakované aplikaci u zvířat.

U potkanů byla pozorována lehká ale statisticky významná redukce přírůstku tělesné hmotnosti u potomků, kteří se narodili matkám léčeným během těhotenství a laktace subkutánními dávkami ≥ 6 mg/kg/den (2,83-násobek maximální doporučené denní dávky pro dospělého člověka o hmotnosti 60 kg na základě mg/m²) v porovnání s kontrolou. Žádný další významný vliv na růst a chování potomků nebyl pozorován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto se nesmí tento léčivý přípravek mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Jestliže předplněné injekční stříkačky nemohou být uchovávány v chladničce, mohou být jedenkrát uchovávány při teplotě 15 °C - 25 °C po dobu až jednoho měsíce.

Jestliže nebyly předplněné injekční stříkačky s glatiramer-acetátem do jednoho měsíce použity a jsou ještě v původním obalu, musí být po této lhůtě vráceny na uchovávání do chladničky (2 °C - 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Systém kontejner - uzávěr je tvořen jednorázovým válcem skleněné stříkačky s připojenou jehlou.

Jako uzávěr válce je použita pryžová zátka (brombutyl, typ 1), která funguje během injekce jako píst.

Do pryžového uzávěru je našroubována posunovací tyčinka. Jehla je zakrytá chráničem.

Objem roztoku v injekční stříkačce je 1,0 ml.

7 předplněných injekčních stříkaček

28 předplněných injekčních stříkaček

30 předplněných injekčních stříkaček

90 (3x30) předplněných injekčních stříkaček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/222/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 5. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2022