

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Remurel 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (1 ml) injekčního roztoku obsahuje 40 mg glatiramer-acetátu*, odpovídající 36 mg glatirameru.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, bezbarvý až lehce žlutavě nahnědlý roztok bez viditelných částic.
Injekční roztok má pH 5,5 – 7,0 a osmolaritu asi 300 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 musí být zahájena pod dohledem neurologa nebo lékaře se zkušenostmi v léčbě RS.

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých je 40 mg glatiramer-acetátu (jedna předplněná injekční stříkačka), podaného subkutánní injekcí třikrát týdně v odstupu nejméně 48 hodin.

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

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

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).

Pediatrická populace

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

Děti a dospívající: Nebyly provedeny žádné klinické farmakokinetické studie s glatiramer-acetátem u dětí nebo dospívajících. Nejsou dostupné dostatečné informace o použití glatiramer-acetátu 40 mg/ml třikrát týdně u dětí a dospívajících do 18 let věku, což nedovoluje vydat jakékoli doporučení pro jeho použití. Proto se glatiramer-acetát 40 mg/ml třikrát týdně nemá u této populace používat.

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 v místě injekce. 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 zařízení Autoxon. Zařízení Autoxon je autoinjektor, který je schválen pouze pro použití s glatiramer-acetátem 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

Remurel je kontraindikován v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glatiramer-acetát se má podávat pouze subkutánně. Glatiramer-acetát se nesmí podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Ošetřující lékař musí pacientovi vysvětlit, že během několika minut po podání injekce glatiramer-acetátu se může objevit některý z následujících příznaků: vazodilatace (zrudnutí), bolest 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.

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

Křeče a/nebo anafylaktoidní 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 byla u těchto případů hlášena nadměrná konzumace alkoholu, existující nebo dříve se vyskytující poškození jater a použití 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.

Nejsou žádné údaje o interakci s interferonem beta.

Byla pozorována zvýšená incidence reakcí v místě injekce při použití glatiramer-acetátu u pacientů, kterým byly souběžně podávány kortikosteroidy.

Studie *in vitro* naznačují, že glatiramer-acetát se v krvi silně váže na plazmatické proteiny, není však vytěšňován ani nevytěšňuje 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).

Aktuální údaje o použití glatiramer-acetátu 20 mg/ml u těhotných žen nenaznačují žádnou malformační nebo fetální/novorozeneckou toxicitu. Údaje o použití glatiramer-acetátu 40 mg/ml jsou s těmito zjištěními konzistentní. 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 léčivy a omezená postmarketingová data u lidí neprokázaly žádné negativní účinky glatiramer-acetátu.

Remurel 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

Většina údajů o bezpečnosti glatiramer-acetátu byla získána pro glatiramer-acetát 20 mg/ml podávaný subkutánní injekcí jednou denně. Tato část prezentuje získané údaje o bezpečnosti ze čtyř placebem kontrolovaných klinických studií s glatiramer-acetátem 20 mg/ml podávaným jednou denně a z jedné placebem kontrolované studie s glatiramer-acetátem 40 mg/ml podávaným třikrát týdně.

Přímé porovnání bezpečnosti mezi glatiramer-acetátem 20 mg/ml (podávaným jednou denně) a glatiramer-acetátem 40 mg/ml (podávaným třikrát týdně) v jedné (těže) studii nebylo provedeno.

Glatiramer-acetát 20 mg/ml (podávaný jednou denně)

Ve všech klinických studiích s glatiramer-acetátem 20 mg/ml byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky reakce v místě injekce a byly hlášeny u většiny pacientů používajících glatiramer-acetát. V kontrolovaných studiích byl podíl pacientů, kteří nahlásili tyto reakce nejméně jednou, vyšší u pacientů léčených glatiramer-acetátem 20 mg/ml (70 %) oproti pacientům s injekčně podávaným placebem (37 %). Nejčastěji hlášenými reakcemi v místě injekce, které byly častěji hlášeny u pacientů používajících glatiramer-acetát 20 mg/ml oproti pacientům používajícím placebo, byly erytém, bolest, rezistence, pruritus, otok, zánět a hypersenzitivita.

Reakce spojená alespoň s jedním nebo více z následujících příznaků se popisuje jako okamžitá reakce po podání injekce: vazodilatace (zrudnutí), bolest 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 okamžité reakce po podání injekce byl hlášen nejméně jednou u 31 % pacientů používajících glatiramer-acetát 20 mg/ml oproti 13 % pacientů používajících 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 v dávce 20 mg/den a 509 pacienty používajícími placebo po dobu až 36 měsíců. Tři studie týkající se relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS) zahrnovaly celkem 269 pacientů léčených glatiramer-acetátem v dávce 20 mg/den a 271 pacientů používajících 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 v dávce 20 mg/den a 238 pacientů používajících 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 feritinu v séru		
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 n . peroneus, 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, suché oko, oční hemoragie, ptóza očního víčka, mydriáza, atrofie optického nervu		
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha ucha			
Srdeční poruchy		Palpitace*, tachykardie*	Extrasystoly, sinusová bradykardie, paroxysmální tachykardie		
Cévní poruchy	Vazodilatace*		Varixy		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe*	Kašel, sezónní rýma	Apnoe, epistaxe, hyperventilace, laryngospasmus, plicní poruchy, pocit dušení		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*	Poruchy konečníku a rekta, zácpa, zubní kaz, dyspepsie, dysfagie, inkontinence stolice, zvracení*	Kolitida, polypy tračníku, enterokolitida, řihání, 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 tkáň	Vyrážka*	Ekchymóza, nadměrné pocení*, svědění, poruchy kůže*, kopřivka	Angioedém, kontaktní dermatitida, erythema nosodum, kožní uzlík		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, bolest zad*	Bolest šíje	Artritida, burzitida, bolest v boku, svalová atrofie, osteoartróza		

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, abnormality moči		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Zduření prsu, erektilní dysfunkce, prolaps 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*	Třesavka*, otok obličeje*, 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			Postvakační syndrom		

*O více než o 2 % (>2/100) vyšší incidence ve skupině léčené glatiramer-acetátem oproti skupině používající 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 v místě injekce a nekrózy v místě injekce, které jsou v tabulce uvedeny zvlášť.

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

Ve čtvrté studii uvedené výše následovala po placebem kontrolovaném období otevřená fáze léčby. Během sledovaného období otevřené fáze trvající 5 let nebyla pozorována žádná změna ve známém profilu rizika pro glatiramer-acetát 20mg/ml.

Vzácná hlášení (≥1/10 000 až < 1/1000) anafylaktoidních reakcí byla získána od pacientů s RS léčených glatiramer-acetátem v nekontrolovaných klinických studiích a z postmarketingových hlášení s glatiramer-acetátem.

Glatiramer-acetát 40 mg/ml (podávaný třikrát týdně)

Bezpečnost glatiramer-acetátu 40 mg/ml byla hodnocena na základě dvojité zaslepené placebem kontrolované studie u pacientů s relabující, remitující roztroušenou sklerózou (RRRS), s celkem 943 pacienty léčenými glatiramer-acetátem 40 mg/ml podávaným třikrát týdně a 461 pacientem léčenými placebem po dobu 12 měsíců.

Obecně byl druh nežádoucích účinků, pozorovaných u pacientů léčených glatiramer-acetátem 40 mg/ml podávaným třikrát týdně, shodný s nežádoucími účinky, které jsou známy a uvedeny pro glatiramer-acetát 20 mg/ml podávaný jednou denně.

Zejména nežádoucí reakce v místě injekce (ISR) a okamžitá reakce po injekci (IPIR) byly u glatiramer-acetátu 40 mg/ml podávaného třikrát týdně hlášeny méně často než u glatiramer-acetátu 20 mg/ml podávaného jednou denně (ISR: 35,5 % oproti 70 %, IPIR: 7,8 % oproti 31 % v uvedeném pořadí).

Reakce v místě injekce byly hlášeny u 36 % pacientů používajících glatiramer-acetát 40 mg/ml v porovnání s 5 % pacientů používajících placebo. Okamžitá reakce po injekci byla hlášena u 8 % pacientů používajících glatiramer-acetát 40 mg/ml v porovnání s 2 % pacientů používajících placebo.

Bylo zaznamenáno několik specifických nežádoucích účinků:

- Anafylaktická odpověď byla pozorována vzácně ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) u pacientů s RS léčených glatiramer-acetátem 20 mg/ml v nekontrolovaných klinických studiích a v postmarketingové zkušenosti. Byla hlášena u 0,3 % pacientů používajících glatiramer-acetát 40 mg/ml (méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$).
- Nebyla hlášena žádná nekróza v místě injekce.
- Kožní erytém a bolest končetiny, neuvedené pro glatiramer-acetát 20 mg/ml, byly oboje hlášeny u 2,1 % pacientů používajících glatiramer-acetát 40 mg/ml (časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$).
- Polékové poškození jater a toxická hepatitida byly oboje hlášeny u 1 pacienta (0,1 %) léčeného glatiramer-acetátem 40 mg/ml (méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

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 hlášeno 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: imunostimulancia, jiná imunostimulancia. ATC kód: L03AX13

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku, kterým glatiramer-acetát působí u pacientů 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

Relabující, remitující roztroušená skleróza (RRRS)

Důkaz podporující účinnost glatiramer-acetátu 40 mg/ml podávaného subkutánně třikrát týdně na snížení frekvence relapsů pochází z jedné 12měsíční placebem kontrolované studie.

V pivotalní klinické studii byla relabující, remitující roztroušená skleróza charakterizována buď jako nejméně jeden dokumentovaný relaps v posledních 12 měsících nebo jako nejméně dva dokumentované relapsy v posledních 24 měsících nebo jeden dokumentovaný relaps mezi posledními 12 až 24 měsíci s nejméně jednou dokumentovanou T1 gadoliniem zvýrazněnou lézí při zobrazení magnetickou rezonancí provedenou v posledních 12 měsících.

Primárním výsledným ukazatelem byl celkový počet potvrzených relapsů. Sekundární výsledné ukazatele MRI (zobrazení magnetickou rezonancí) zahrnovaly kumulativní počet nových/zvětšujících se T2 lézí a kumulativní počet zvýrazněných lézí na T1-vážených zobrazeních, obojí měřeno v 6. a 12. měsíci.

Celkem 1404 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupin používajících buď glatiramer-acetát 40 mg/ml (n=943) nebo placebo (n=461). Obě léčené skupiny byly porovnatelné vzhledem k výchozím demografickým hodnotám, charakteristice onemocnění RS a parametrům MRI. Pacienti měli 2,0 relapsy (medián) během 2 let před screeningem.

V porovnání s placebem pacienti léčení glatiramer-acetátem 40 mg/ml třikrát týdně měli významné a statisticky signifikantní snížení primárních a sekundárních výsledných ukazatelů, které jsou konzistentní s účinkem léčby glatiramer-acetátem 20 mg/ml podávaným denně.

Následující tabulka uvádí hodnoty primárních a sekundárních výsledných ukazatelů v intent-to-treat populaci (v populaci se záměrem léčby):

Výsledný ukazatel	Upravené průměrné odhady		P-hodnota
	GA (40 mg/ml) (n=943)	Placebo (n=461)	
Roční poměr relapsů (Annualized relapse rate (ARR))	0,331	0,505	p<0,0001
Absolutní rozdíl rizika (Absolute Risk Difference)* (95% interval spolehlivosti)	-0,174 [-0,2841 až -0,0639]		
Kumulativní počet nových/zvětšujících se T2 lézí v 6. a 12. měsíci	3,650	5,592	p<0,0001
Rate ratio** (95% interval spolehlivosti)	0,653 [0,546 až 0,780]		
Kumulativní počet zvýrazněných lézí na T1- vážených zobrazeních v 6. a 12. měsíci	0,905	1,639	p<0,0001
Rate ratio)** (95% interval spolehlivosti)	0,552 [0,436 až 0,699]		

* Absolutní rozdíl rizika je definován jako rozdíl mezi upraveným průměrným ARR glatiramer-acetátu (GA) 40 mg třikrát týdně a upraveným průměrným ARR placebo.

** Rate ratio je definováno jako poměr mezi upravenými průměrnými hodnotami glatiramer-acetátu (GA) 40 mg třikrát týdně a placebo.

Přímé porovnání účinnosti a bezpečnosti glatiramer-acetátu 20 mg/ml (podávaného jednou denně) a 40 mg/ml (podávaného třikrát týdně) v téže klinické studii nebylo provedeno.

Glatiramer-acetát 40 mg/ml: Ve 12měsíční placebem kontrolované studii (GALA) byl cílovým parametrem podíl pacientů s 3měsíční potvrzenou progresí invalidity (CDP). Tříměsíční CDP byla zaznamenána u 3 % a 3,5 % pacientů léčených placebem a glatiramer-acetátem (poměr pravděpodobnosti, OR [95% CI]: 1,182 [0,661; 2,117] ($p=0,5726$)). V otevřeném rozšíření studie (až 7 let) byla cílovým parametrem 6měsíční CDP. Poměr rizika (HR) [95% CI] pro kohortu intent-to-treat porovnávající skupinu léčenou glatiramer-acetátem v časném začátku se skupinou s opožděným začátkem byl 0,892 [0,688; 1,157] ($p=0,3898$).

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

Remurel 40 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 bodech SmPC.

Vzhledem k nedostatku farmakokinetických údajů u člověka nelze stanovit hranici expozice mezi humánní a zvířecí populací.

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 březosti a laktace subkutánními dávkami ≥ 6 mg/kg/den (2,83násobek 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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen 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 jednorázově 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 a uchovávány v chladničce (2 °C - 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Systém kontejner - uzávěr je tvořen skleněným válcem stříkačky k jednorázovému použití s připojenou jehlou. Jako uzávěr válce je použita pryžová zátka (brombutyl, typ 1), která funguje během injekce jako píst. Do pryžové zátky je našroubována posunovací tyčinka. Jehla je krytá chráničem.

Objem roztoku v injekční stříkačce je 1,0 ml.

3 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

36 (3x12) 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/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/676/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 3. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 7. 2023