

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Remurel 20 mg/ml  
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná striekačka (1 ml) naplnená injekčným roztokom obsahuje 20 mg glatirameracetátu\*, čo zodpovedá 18 mg bázy glatirameru.

\* Glatirameracetát je octanová soľ syntetických polypeptidov obsahujúca štyri prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny: kyselinu L-glutámovú, L-alanín, L-tyrozín a L-lyzín s molárnymi frakčnými rozpätiami 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

Číry, bezfarebný až slabo žltý/hnedý roztok bez viditeľných častíc.  
Injekčný roztok má pH 5,5 – 7,0 a osmolaritu približne 265 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 20 mg glatirameracetátu (jedna naplnená injekčná striekačka), podávaná ako subkutánna injekcia jedenkrát denne.

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

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

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť glatirameracetátu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

Limitované publikované údaje však naznačujú, že bezpečnostný profil u dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov, ktorí dostávali 20 mg glatirameracetátu subkutánne jedenkrát denne, je podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Nie je k dispozícii dostatok dostupných informácií o použití glatirameracetátu u detí vo veku mladších ako 12 rokov, aby bolo možné dať nejaké odporúčanie na jeho použitie. Preto sa glatirameracetát nemôže používať v tejto populácii.

### Osobitné populácie

#### Starší pacienti

Podávanie glatirameracetátu nebolo u starších pacientov špecificky skúmané.

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Spôsob podávania

Glatirameracetát je určený na subkutánne použitie.

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

Na podanie každej injekcie sa má zvoliť 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 Remurel 20 mg/ml a nebol testovaný s inými naplnenými injekčnými striekačkami. Zdravotnícka pomôcka Autoxon sa má používať podľa odporúčaní poskytnutých výrobcom zdravotníckej pomôcky.

## **4.3 Kontraindikácie**

Glatirameracetát je kontraindikovaný v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo (glatirameracetát) 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 na hrudi, dyspnoe, palpitácie alebo tachykardia (pozri časť 4.8). Väčšina týchto symptómov 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 viac ohrozená týmito reakciami. Napriek tomu sa musí postupovať opatrne pri podávaní glatirameracetátu pacientom s poruchami srdca. Títo pacienti majú byť počas liečby pravidelne sledovaní.

Výskyt kŕčov a/alebo anafylaktoidných alebo alergických reakcií bol zaznamenaný zriedkavo.

Zriedkavo sa môžu vyskytnúť závažné reakcie z precitlivenosti (napr. bronchospazmus, anafylaxia alebo urtikária). Ak sú reakcie závažné, musí sa začať vhodná liečba a podávanie glatirameracetátu má byť prerušené.

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

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

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakcie glatirameracetátu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené.

Pozorovania z existujúcich klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh nenaznačujú žiadne významné interakcie glatirameracetátu s terapiou bežne používanou u SM pacientov, vrátane súbežného podávania kortikosteroidov po dobu až 28 dní.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že glatirameracetát sa v krvi silno viaže na plazmatické proteíny, nie je však nahradený fenytoínom či karbamazepínom, ani ich nenahrádza. 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). V súčasnosti dostupné údaje u gravidných žien nepoukazujú na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu glatiramer acetátu. K dispozícii nie sú žiadne relevantné epidemiologické údaje. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Remurel 20 mg/ml počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku neprevažuje nad rizikom pre plod.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa glatirameracetát alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. U potkanov sa nepozorovali žiadne významné účinky na mláďatá, okrem mierneho zníženia prírastku telesnej hmotnosti mláďat, ktorých matkám sa počas tehotenstva a dojčenia podával glatirameracetát (pozri časť 5.3).

Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Pri rozhodovaní sa, či sa má ukončiť dojčenie alebo ukončiť/pozastaviť liečba glatirameracetátom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre matku.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Vo všetkých klinických skúšaní 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 (70 %) než u pacientov dostávajúcich injekčne placebo (37 %). Najčastejšie hlásené reakcie v mieste vpichu, v klinických skúšaní a pri použití po uvedení lieku na trh, boli erytém, bolesť, zhrubnutie kože, svrbenie, edém, zápal, precitlivosť, a zriedkavo lipoatrofia a kožná nekróza.

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, v porovnaní s 13 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Všetky nežiaduce reakcie, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov používajúcich glatirameracetát než u pacientov dostávajúcich placebo, sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke. Tieto údaje pochádzajú zo štyroch pivotných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s celkovým počtom 512 pacientov liečených liekom glatirameracetát a 509 pacientov liečených placebom až 36 mesiacov. Tri klinické skúšania u pacientov s relapsujúco-remitujúcou sklerózou multiplex (RRMS) zahŕňali celkovo 269 pacientov, ktorí boli liečení glatirameracetátom a 271 pacientov dostávajúcich 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 a 238 pacientov liečených placebom až 36 mesiacov.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia, chrípka	Bronchitída, gastroenteritída, <i>herpes simplex</i> , <i>otitis media</i> , rinitída, dentogénny absces, vaginálna kandidóza*	Absces, celulitída, vred, <i>herpes zoster</i> , pyelonefritída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Benígný novotvar kože, novotvar	Rakovina kože
Poruchy krvi a lymfatického systému		Lymfadenopatia*	Leukocytóza, leukopénia, splenomegália, trombocytopénia, abnormálna morfológia lymfocytov
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného			Struma, hypertyreoidizmus

systému			
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, zmätenosť, euforická nálada, halucinácie, nepriateľské správanie, mánia, porucha osobnosti, suicidálny stav
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 blokáda, nystagmus, paralýza, ochrnutie peroneálneho nervu, stupor, poruchy zorného poľa
Poruchy oka		Diplopia, porucha oka*	Katarakta, korneálna lézia, suché oko, hemorágia oka, ptóza očného viečka, mydriáza, atrofia optického nervu
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha ucha	
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti		Palpitácie*, tachykardia*	Extrasystoly, sínusová bradykardia, paroxyzmálna tachykardia
Poruchy ciev	Vazodilatácia*		Krčové žily
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe*	Kašeľ, sezónna rinitída	Apnoe, epistaxa, hyperventilácia, laryngospasmus, porucha pľúc, pocit dusenia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Anorektálna porucha, zápcha, zubný kaz, dyspepsia, dysfágia, inkontinencia stolice, vracanie*	Kolitída, polyp hrubého čreva, enterokolitída, grganie, vred pažeráka, periodontitída, rektálne krvácanie, zväčšenie slinných žliaz
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálne výsledky funkčných testov pečene	Cholelitiáza, hepatomegália
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	Boleť kĺbov, boleť chrbta*	Boleť krku	Artritída, burzitída, boleť 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
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			Potrat
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Nalíatie pŕs, erektilná dysfunkcia, prolaps orgánov malej panvy, priapizmus, porucha prostaty, abnormálny ster z krčka maternice, porucha semenníkov, vaginálne krvácanie, vulvovaginálna porucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, boleť na hrudi*, reakcie v mieste vpichu*§, boleť*	Zimnica*, opuch tváre*, atrofia v mieste vpichu*, lokálna reakcia*, periférny edém, edém, pyrexia	Cysta, nevoľnosť 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 ako v skupine dostávajúcej 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 podmienky, ktoré súvisia s lokalizovanou lipoatrofiou v miestach vpichu.

V štvrtom klinickom skúšaní uvedenom vyššie, otvorená (open-label) fáza liečby nasledovala po placebom kontrolovanej fáze (pozri časť 5.1). Neboli pozorované žiadne zmeny v známom rizikovom profile glatirameracetátu ani počas nasledujúcej otvorenej (open-label) fázy trvajúcej 5 rokov.

Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené od pacientov so SM liečených glatirameracetátom v nekontrolovaných klinických skúšaní a z postmarketingových skúseností s glatirameracetátom: reakcie z precitlivenosti (vrátane zriedkavého výskytu anafylaxie,  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

#### 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: 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

*RRMS (Relapsujúco-remitujúca skleróza multiplex):*

V troch kontrolovaných štúdiách bolo glatirameracetátom liečených celkovo 269 pacientov. Prvá bola dvojročná štúdia zahŕňajúca 50 pacientov (glatirameracetát n = 25, placebo n = 25), u ktorých bola relapsujúca-remitujúca SM diagnostikovaná pomocou vtedy platných štandardných kritérií a ktorí mali najmenej dva ataky neurologickej dysfunkcie (exacerbácie) v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov. Druhá štúdia uplatňovala tie isté kritériá pre zaradenie a sledovala 251 pacientov liečených po dobu až 35 mesiacov (glatirameracetát n = 125, placebo n = 126). Tretia štúdia bola deväťmesačná štúdia, do ktorej sa zapojilo 239 pacientov (glatirameracetát n = 119, placebo n = 120) a ktorej kritériá pre zaradenie boli podobné kritériám v prvej a druhej štúdii s doplnkovým kritériom určujúcim, že pacienti museli mať minimálne jednu gadolínium zvýraznenú léziu pri skriningovom vyšetrení MR.

V klinických skúšaníach s pacientami so SM, ktorí dostávali glatirameracetát sa ukázalo, že došlo k významnému zníženiu počtu relapsov v porovnaní s placebom.

V najväčšej kontrolovanej štúdii bol výskyt relapsov znížený o 32 % z 1,98 pri placebe na 1,34 pri glatirameracetáte.

K dispozícii sú údaje o expozícii od 103 pacientov liečených glatirameracetátom z obdobia dvanástich rokov.

Účinok glatirameracetátu sa preukázal ako prínosný v porovnaní s placebom v parametroch MR relevantných pre relapsujúcu-remitujúcu SM.

Glatirameracetát 20 mg/ml:

V kontrolovanej štúdií 9001/9001E s glatirameracetátom 20 mg/ml, do ktorej bolo zahrnutých 251 pacientov a ktorí boli sledovaní až 35 mesiacov (vrátane zaslepených fáz štúdií 9001E a 9001) bolo kumulatívne percento pacientov, u ktorých sa rozvinula progresia postihnutia potvrdená po dobu 3 mesiacov, 29,4 % v placebo skupine a 23,2 % v skupine pacientov liečených glatirameracetátom ( $p=0,199$ ).

Nie sú k dispozícii dôkazy, že by mal glatirameracetát účinok na trvanie relapsu alebo jeho závažnosť.

V súčasnosti nie sú k dispozícii dôkazy o použití glatirameracetátu u pacientov s primárne alebo sekundárne progresívnym ochorením.

*Jediná klinická udalosť naznačujúca SM:*

Jedna placebo kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 481 pacientov (glatirameracetát  $n = 243$ , placebo  $n = 238$ ) bola vykonaná u pacientov s dobre definovaným, jedným unifokálnym neurologickým prejavom a MR charakteristikou, ktorá s veľkou pravdepodobnosťou naznačovala SM (minimálne dve cerebrálne lézie na T2-vážených obrazoch MR s priemerom nad 6 mm). Bolo vylúčené akékoľvek ochorenie iné ako SM, ktoré mohlo byť lepším vysvetlením prejavov a príznakov u pacienta. Po placebo kontrolovanom období nasledovalo otvorené („open-label“) liečebné obdobie: pacienti buď so symptómami SM alebo pacienti bez príznakov po dobu troch rokov, podľa toho, čo nastalo skôr, boli priradení k aktívnej liečbe v otvorenej fáze na dobu ďalších dvoch rokov tak, aby celková doba liečby nepresiahla maximálnu dĺžku 5 rokov. Z 243 pacientov randomizovaných na začiatku na liečbu glatirameracetátom, 198 pokračovalo v liečbe glatirameracetátom v otvorenej fáze. Z 238 pacientov randomizovaných na začiatku na podávanie placebo, 211 bolo prevedených na liečbu glatirameracetátom v otvorenej fáze.

V priebehu placebo kontrolovanej fázy v dĺžke až troch rokov, glatirameracetát oddialil štatisticky významne a klinicky zmysluplne progresiu od prvej klinickej udalosti po klinicky jednoznačnú sklerózu multiplex (CDMS), pri hodnotení kritériami podľa Posera, čo zodpovedalo zníženiu rizika o 45 % (pomer rizika  $HR = 0,55$ ; 95 % IS [0,40; 0,77],  $p$ -hodnota = 0,0005). Podiel pacientov, u ktorých nastala konverzia na CDMS bol 43 % v skupine s placebo a 25 % v skupine s glatirameracetátom.

Priaznivý účinok liečby glatirameracetátom v porovnaní s placebo bol preukázaný aj v dvoch sekundárnych výsledkoch MR, t.j. v počte nových lézií T2 a objeme T2 lézií.

U pacientov s rôznymi úvodnými charakteristikami sa vykonala *post-hoc* analýza podskupín, aby bolo možné identifikovať populáciu s vysokým rizikom vzniku druhej ataky. U subjektov s minimálne jednou T1 gadolínium zvýraznenou léziou a 9 alebo viac T2 léziami pri úvodnom vyšetrení MR, konverzia na CDMS bola po 2,4 roku evidentná u 50 % subjektov dostávajúcich placebo v porovnaní s 28 % subjektov dostávajúcich glatirameracetát. U subjektov s 9 alebo viac T2 léziami na začiatku liečby bola pozorovaná zmena na CDMS u 45 % subjektov liečených placebo oproti 26 % liečených glatirameracetátom po 2,4 rokoch. Vplyv skorej liečby glatirameracetátom na dlhodobý vývoj ochorenia však nie je známy ani v týchto vysoko rizikových podskupinách, keďže štúdia bola naplánovaná predovšetkým tak, aby sa stanovila dĺžka doby do druhej udalosti. V každom prípade sa má liečba zvažovať iba pre pacientov, ktorí boli klasifikovaní ako vysoko rizikoví.

Účinok, ktorý sa preukázal v placebo kontrolovanej fáze, pretrval aj počas dlhodobého následného obdobia po dobu až 5 rokov. Pri skorom podávaní glatirameracetátu sa doba progresie od prvej klinickej udalosti do CDMS predĺžila v porovnaní s oneskorenou liečbou, čo odráža 41% zníženie rizika pri skorej liečbe v porovnaní s neskoršou ( $HR = 0,59$ ; 95 % IS [0,44; 0,80],  $p$ -hodnota = 0,0005). Pomer subjektov v skupine s neskorším začiatkom, u ktorých nastala progresia, bol vyšší (49,6 %) v porovnaní so skupinou so skorým začiatkom (32,9 %).

Rovnaký účinok v prospech skorej liečby v porovnaní s neskoršou sa v priebehu času preukázal pri ročnom sčítaní počtu lézií v priebehu celého obdobia štúdie v nových gadolínium zvýraznených



léziách (zníženie o 54 %;  $p < 0,0001$ ), nových T2 léziách (zníženie o 42 %;  $p < 0,0001$ ) a nových T1 hypointenzívnych léziách (zníženie o 52 %;  $p < 0,0001$ ). Účinok zníženia v prospech skorého začiatku liečby v porovnaní s neskorším sa pozoroval tiež pre celkový počet nových gadolínium zvýraznených T1 léziách (zníženie o 46 %;  $p = 0,001$ ), objem gadolínium zvýraznených T1 lézií (priemerný rozdiel o -0,06 ml;  $p < 0,001$ ), ako aj pre celkový počet nových hypointenzívnych lézií (zníženie o 46 %;  $p < 0,001$ ), merané počas celej doby štúdie.

Žiadne významné rozdiely medzi kohortami so skorým a neskorým začiatkom liečby neboli v priebehu 5 rokov pozorované, z hľadiska objemu hypointenzívnych T1 lézií alebo atrofie mozgu. Avšak analýza atrofie mozgu v poslednej pozorovanej hodnote (upravená expozíciou liečby) preukázala zníženie v prospech skoršej liečby glatirameracetátom (priemerný rozdiel v percentuálnej zmene objemu mozgu bol 0,28 %;  $p = 0,0209$ ).

Remurel 20 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

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií farmakologickej 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.

U malého počtu potkanov a opíc liečených najmenej 6 mesiacov bolo hlásené ukladanie imunokomplexu v glomeruloch obličiek. V dvojročnej štúdií 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  $\text{mg/m}^2$ ) 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 až 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Pokiaľ naplnené injekčné striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát, po dobu 1 mesiaca, uchovávané pri izbovej teplote (15 °C – 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**

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

Objem roztoku v naplnených injekčných striekačkách je 1,0 ml.

7 naplnených injekčných striekačiek

28 naplnených injekčných striekačiek

30 naplnených injekčných striekačiek

90 (3x30) 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**

59/0285/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2019/02950-ZME

Dátum prvej registrácie: 07. júna 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021