

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Remurel 40 mg/ml  
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

##### Dávkovanie

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

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

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

*Osobitné populácie*  
*Starší pacienti*

Podávanie glatirameracetátu nebolo u starších pacientov špecificky skúmané.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

Glatirameracetát je určený na subkutánne použitie.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Remurel 40 mg/ml je kontraindikovaný v nasledovných prípadoch:

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

Glatirameracetát môže spôsobiť reakcie po injekcii, ako aj anafylaktické reakcie (pozri časť 4.8):

#### Reakcie po injekcii

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

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

#### Anafylaktické reakcie

Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť krátko po podaní glatirameracetátu, dokonca mesiace až roky po začatí liečby (pozri časť 4.8). Boli hlásené prípady s fatálnym koncom. Niektoré príznaky a prejavy anafylaktických reakcií sa môžu prekrývať s reakciami po injekcii.

Všetci pacienti liečení glatirameracetátom a opatrovatelia by mali byť informovaní o príznakoch a prejavoch špecifických pre anafylaktické reakcie a o tom, že v prípade výskytu takýchto príznakov by mali okamžite vyhľadať lekársku pomoc (pozri časť 4.8).

Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia, liečba glatirameracetátom sa musí prerušiť (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakcie glatirameracetátu s inými liekmi neboli oficiálne hodnotené.

Nie sú k dispozícii údaje o interakcii s interferónom beta.

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

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Stredne veľké množstvo údajov získaných od gravidných žien (medzi 300 - 1000 výsledkov gravidít) nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo fetoneonatólnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Použitie glatirameracetátu počas gravidity sa môže zvážiť, ak je to potrebné.

##### Dojčenie

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

Glatirameracetát sa môže používať počas dojčenia.

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

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina údajov o bezpečnosti glatirameracetátu bola zhromaždená pre glatirameracetát 20 mg/ml podávaný vo forme subkutánnej injekcie jedenkrát denne. V tejto časti sú uvedené zhromaždené údaje o bezpečnosti zo štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaní s glatirameracetátom 20 mg/ml podávaným jedenkrát denne a z jedného placebom kontrolovaného klinického skúšania s glatirameracetátom 40 mg/ml podávaným trikrát týždenne. Priame porovnanie bezpečnosti glatirameracetátu 20 mg/ml (podávaného jedenkrát denne) a 40 mg/ml (podávaného trikrát týždenne) v jednej štúdii nebolo vykonané.

##### Glatirameracetát 20 mg/ml (podávaný jedenkrát denne)

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

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

Nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke. Údaje z klinických skúšaní pochádzajú zo štyroch pivotných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s celkovým počtom 512 pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/ml a s 509 pacientmi liečenými placebom až 36 mesiacov. Tri klinické skúšania u pacientov s relapsujúco-remitujúcou sklerózou multiplex (RRMS) zahŕňali celkovo 269 pacientov, ktorí boli liečení glatirameracetátom 20 mg/deň a 271 pacientov, ktorí dostávali placebo až 35 mesiacov. Štvrté klinické skúšanie u pacientov s prvou klinickou epizódou a zisteným vysokým rizikom vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex zahŕňalo 243 pacientov liečených glatirameracetátom 20 mg/deň a 238 pacientov liečených 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>	<b>Zriedkavé (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	<b>Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	infekcia, chrípka	bronchitída, gastroenteritída, <i>herpes simplex</i> , <i>otitis media</i> , rinitída, zubný absces, vaginálna kandidóza*	absces, celulitída, furunkel, <i>herpes zoster</i> , pyelonefritída		
<b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov</b>		benígny novotvar kože, novotvar	rakovina kože		

<b>(cysty a polypy)</b>					
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		lymfadenopatia*	leukocytóza, leukopénia, splenomegália, trombocytopénia, abnormálna morfológia lymfocytov		
<b>Poruchy imunitného systému</b>		hypersenzitivita	anafylaktická reakcia		
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			struma, hypertyreoidizmus		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		anorexia, zvýšenie telesnej hmotnosti*	neznášanlivosť alkoholu, dna, hyperlipidémia, zvýšenie hladiny sodíka v krvi, zníženie sérového feritínu		
<b>Psychické poruchy</b>	úzkosť*, depresia	nervozita	abnormálne sny, stavy zmätenosti, euforická nálada, halucinácie, nepriateľské správanie, mánia, porucha osobnosti, suicidálny pokus		
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	dysgeúzia, hypertónia, migréna, porucha reči, synkopa, tremor*,	syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, krč, dysgrafia, dyslexia, dystónia, motorická dysfunkcia, myoklónia, neuritída, neuromuskulárna a blokáda, nystagmus, paralýza, ochrnutie peroneálneho nervu, stupor, poruchy zorného poľa		

<b>Poruchy oka</b>		diplopia, porucha oka*	katarakta, korneálna lézia, suché oko, očná hemorágia, ptóza očného viečka, mydriáza, atrofia optického nervu		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		ochorenie ucha			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		palpitácie*, tachykardia*	extrasystoly, sínusová bradykardia, paroxyzmálna tachykardia		
<b>Poruchy ciev</b>	vazodilatácia*		kľúčové žily		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dyspnoe*	kašeľ, sezónna rinitída	apnoe, epistaxa, hyperventilácia, laryngospazmus, porucha pľúc, pocit dusenia		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea*	anorektálna porucha, zápcha, zubný kaz, dyspepsia, dysfágia, inkontinencia stolice, vracanie*	kolitída, polyp hrubého čreva, enterokolitída, eruktácia, vred pažeráka, periodontitída, rektálne krvácanie, zväčšenie slinných žliaz		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		abnormálne výsledky funkčných testov pečene	cholelitiáza, hepatomegália	toxická hepatitída, poškodenie pečene	zlyhanie pečene**
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka*	ekchymóza, hyperhidróza, pruritus, porucha kože*, urtikária	angioedém, kontaktná dermatitída, <i>erythema nodosum</i> , kožné noduly		
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	bolesť kĺbov, bolesť chrbta*	bolesť krku	artritída, burzitída, bolesť v boku, atrofia svalov, osteoartritída		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		urgentné nutkanie na močenie, polakizúria, retencia moču	hematúria, nefrolitiáza, poruchy močového traktu, abnormálny nález v moči		
<b>Poruchy reprodukčného systému a</b>			naliatie prs, erektilná dysfunkcia,		

<b>prsníkov</b>			prolaps orgánov malej panvy, priapizmus, porucha prostaty, abnormálny ster z krčka matrice, porucha semenníkov, vaginálne krvácanie, vulvovaginálna porucha		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	asténia, bolesť na hrudi*, reakcie v mieste vpichu*§, bolesť*	zimnica*, opuch tváre*, atrofia v mieste vpichu*, lokálna reakcia*, periférny edém, edém, pyrexia	cysta, nevoľnosť ako po požití alkoholu, hypotermia, bezprostredná postinjekčná reakcia, zápal, nekróza v mieste podania, porucha slizníc		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			postvaccinačný syndróm		

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

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

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

\*\* Bolo hlásených niekoľko prípadov transplantácie pečene.

#### Glatirameracetát 40 mg/ml (podávaný trikrát týždenne)

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

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

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

Uvádza sa niekoľko špecifických nežiaducich reakcií:

- Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť krátko po podaní glatirameracetátu, dokonca mesiace až roky po začatí liečby (pozri časť 4.4).
- Nebola hlásená žiadna nekróza v mieste vpichu.
- Kožný erytém a bolesť v končatine, neuvedené v informáciách pre glatirameracetát 20 mg/ml, boli obe hlásené u 2,1 % pacientov liečených glatirameracetátom 40 mg/ml (časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).
- Liekom vyvolané poškodenie pečene a toxická hepatitída boli hlásené jedným pacientom (0,1 %) liečeným glatirameracetátom 40 mg/ml (menej časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

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

### Liečba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

### Mechanizmus účinku

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Relapsujúco-remitujúca skleróza multiplex*

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



V pivotnom klinickom skúšaní bola relapsujúco-remitujúca skleróza multiplex charakterizovaná buď aspoň jedným zdokumentovaným relapsom počas posledných 12 mesiacov, alebo aspoň dvoma zdokumentovanými relapsmi počas posledných 24 mesiacov, alebo aspoň jedným zdokumentovaným relapsom v období pred 12 až 24 mesiacmi s aspoň jednou zdokumentovanou T1-gadolíniom zvýraznenou léziou pri magnetickej rezonancii vykonanej počas posledných 12 mesiacov.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

U potkanov sa pozorovalo mierne, ale štatisticky významné zníženie prírastku telesnej hmotnosti mláďat, ktorých matkám bol počas gravidity a dojčenia podávaný subkutánne glatirameracetát v dávkach  $\geq 6\text{ mg/kg/deň}$  (2,83-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí pre dospelého s hmotnosťou 60 kg na základe  $\text{mg/m}^2$ ) 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 – 8 °C).  
Neuchovávajúte v mrazničke.

Pokiaľ naplnené injekčné striekačky nemôžu byť uchovávané v chladničke, môžu byť jedenkrát, po dobu 1 mesiaca, uchovávané pri teplote v rozmedzí 15 °C až 25 °C.

Ak glatirameracetát naplnený v injekčných striekačkách nebol použitý a je v pôvodnom obale, musí byť po tejto lehote 1 mesiaca vrátený do chladničky (2 °C až 8 °C).

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

Objem roztoku v injekčnej striekačke je 1,0 ml.

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0141/18-S

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

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. apríla 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2025