

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Remurel 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka (1 ml) otopine za injekciju sadrži 20 mg glatirameracetata\*, što odgovara 18 mg glatiramer baze.

\* Glatirameracetat je acetatna sol sintetičkih polipeptida koja sadrži 4 prirodne aminokiseline: L-glutamatnu kiselinu, L-alanin L-tirozin i L-lizin, s rasponom molarnih frakcija od 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 i 0,300-0,374. Prosječna molekularna težina glatirameracetata u rasponu je od 5000-9000 daltona. Nije moguće u potpunosti odrediti slijed aminokiselina u polipeptidnom lancu zbog kompleksnosti strukture, iako završna struktura glatirameracetata nije u potpunosti slučajna.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

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

Otopina za injekciju ima pH vrijednost 5,5 – 7,0 i osmolalnost oko 265 mOsmol/L.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Glatirameracetat nije indiciran za primarnu ili sekundarnu progresivnu MS.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

##### *Doziranje*

Preporučena doza u odraslih je 20 mg glatirameracetata (jedna napunjena štrcaljka), primijenjena kao supkutana injekcija jednom dnevno.

Za sada nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje.

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Nije dokazana sigurnost i učinkovitost glatirameracetat u djece i adolescenata.

Međutim, ograničeni objavljeni podaci sugeriraju da je sigurnosni profil kod svakodnevne supkutane primjene glatirameracetata 20 mg u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina sličan onom u odraslih.

Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni glatirameracetata kod djece mlađe od 12 godina da bi se mogla preporučiti primjena lijeka. Stoga se glatirameracetat ne smije koristiti u djece mlađe od 12 godina.

### *Posebne populacije*

#### Starije osobe

Primjena glatirameracetat nije posebno ispitivana u starijih bolesnika.

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### *Način primjene*

Glatirameracetat je namijenjen za potkožnu primjenu.

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

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

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Glatirameracetat je kontraindiciran kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar (glatirameracetat) ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

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

Zaduženi liječnik mora objasniti bolesniku da se unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije glatirameracetata može javiti reakcija povezana s najmanje jednim od sljedećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osjećajem vrućine), bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija (vidjeti dio 4.8.). Većina tih simptoma je kratkotrajna i povlači se spontano bez posljedica. U slučaju pojave teških

nuspojava bolesnik mora odmah prekinuti liječenje glatirameracetatom i kontaktirati svog liječnika ili hitnu pomoć. Po procjeni liječnika, može se započeti simptomatsko liječenje.

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

Rijetko su zabilježene konvulzije i/ili anafilaktoidne ili alergijske reakcije.

Rijetko se mogu dogoditi ozbiljne reakcije preosjetljivosti (primjerice bronhospazam, anafilaksija ili urtikarija). Ako su reakcije teške, mora se primijeniti odgovarajuće liječenje te prekinuti primjena glatirameracetata.

Reaktivna protutijela na glatirameracetat otkrivena su u serumu bolesnika tijekom dugotrajne svakodnevne primjene glatirameracetata. Maksimalna razina postignuta je nakon prosječnog trajanja liječenja od 3 do 4 mjeseca, nakon čega se smanjivala te stabilizirala na razini malo višoj od osnovne.

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

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

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu u potpunosti ocijenjene interakcije između glatirameracetata i ostalih lijekova. Zapažanja iz postojećih kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju na bilo koje značajne interakcije glatirameracetata s terapijama koje se uobičajeno koriste u bolesnika s MS-om, uključujući i istodobnu primjenu kortikosteroida u trajanju do 28 dana.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Trenutni podaci o trudnicama ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost glatirameracetata. Do danas nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci. Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu glatirameracetata u trudnoći, osim ako korist za majku opravdava rizik za plod.

##### Dojenje

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

Glatirameracetat se može koristiti za vrijeme dojenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

#### **4.8. Nuspojave**

U svim kliničkim ispitivanjima, reakcije na mjestu davanja injekcije bile su najčešće nuspojave i prijavila ih je većina bolesnika koja je primala glatirameracetat. U kontroliranim studijama, udio bolesnika koji su barem jedanput prijavili te reakcije bio je veći u onih koji su primali glatirameracetat (70%), nego u onih koji su primali injekcije placeba (37%). Najčešće prijavljene reakcije, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, na mjestu primjene injekcije bile su eritem, bol, oteklina, svrbež, edem, upala, preosjetljivost i rijetko slučajevne lipoatrofije i nekroze kože.

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

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

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)>	Rijetko (≥ 1/10000 i < 1/1000)	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija, gripa	bronhitis, gastroenteritis, herpes simplex, otitis media, rinitis, zubni apscesi, vaginalna kandidijaza*	apsces, celulitis, furunkuli, herpes zoster, pijelonefritis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		benigne novotvorine kože, novotvorine	karcinom kože		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		limfadenopatija*	leukocitoza, leukopenija, splenomegalija, trombocitopenija, abnormalna morfologija limfocita		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			
Endokrini poremećaji			guša, hipertireoidizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija, porast tjelesne težine*	intolerancija alkohola, giht, hiperlipidemija, povišene vrijednosti natrija u krvi, snižene		

			vrijednosti feritina u serumu		
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost*, depresija	nervoza	abnormalni snovi, konfuzno stanje, euforično raspoloženje, halucinacije, neprijateljsko raspoloženje, manija, poremećaj ličnosti, pokušaj suicida		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija, hipertonija, migrena, poremećaj govora, sinkopa, tremor*	sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaji, konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motorna disfunkcija, mioklonus, neuritis, neuromuskularna blokada, nistagmus, paraliza, paraliza živca peroneusa, stupor, defekt vidnog polja		
Poremećaji oka		diplopija, poremećaj oka*	katarakta, lezije rožnice, suho oko, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija		
Poremećaji uha i labirinta		poremećaj uha			
Srčani poremećaji		palpitacije*, tahikardija*	ekstrasistole, sinus bradikardija, paroksizmalna tahikardija		
Krvožilni poremećaji	vazodilatacija*		varikozne vene		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja*	kašalj, sezonski rinitis	apneja, epistaksa, hiperventilacija, laringospazam, plućni poremećaj, osjećaj gušenja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	anorektalni poremećaj, konstipacija,	kolitis, polip kolona, enterokolitis,		

		dentalni karijes, dispepsija, disfagija, fekalna inkontinencija, povraćanje*	eruktacija, ezofagealni vried, periodontitis, rektalno krvarenje, povećanje žlijezda slinovnica		
Poremećaji jetre i žuči		abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije	kolelitijaza, hepatomegalija	toksičan hepatitis, oštećenje jetre	zatajenje jetre**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	ekhimoza, pojačano znojenje (hiperhidroza), svrbež, poremećaj kože*, urtikarija	angioedem, kontaktni dermatitis, erythema nodosum, čvor na koži		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima*	bol u vratu	artritis, burzitis, bol u kuku, mišićna atrofija, osteoartritis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urgencija mokrenja, učestalo mokrenje, retencija urina	hematurija, nefrolitijaza, poremećaj mokraćnog trakta, abnormalnosti mokraće		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			povećanje dojki, erektilna disfunkcija, zdjelični prolaps, prijavizam, poremećaj prostate, abnormalni nalaz brisa cerviksa, poremećaj testisa, vaginalno krvarenje, vulovaginalni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, bol u prsištu*, reakcije na mjestu primjene injekcije*§, bol*	zimica*, edem lica*, atrofija na mjestu primjene injekcije*, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	ciste, mamurnost, hipotermija, trenutna reakcija nakon primjene injekcije, upala, nekroza na mjestu primjene injekcije, poremećaji mukoznih membrana		
Ozljede,			postvakcacijski		

trovanja i proceduralne komplikacije			sindrom		
--------------------------------------	--	--	---------	--	--

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

\*\*Prijavljeno je nekoliko slučajeva transplantacije jetre.

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

♣ Uključuje pojmove koji se odnose na lokaliziranu lipoatrofiju na mjestima primjene injekcije.

U četvrtom ispitivanju navedenom gore, otvorena faza liječenja uslijedila je nakon razdoblja kontroliranog placebo (vidjeti dio 5.1). Nisu zapažene promjene u poznatom profilu rizika glatirameracetata tijekom praćenja otvorene faze u razdoblju do 5 godina.

Sljedeće su nuspojave prikupljene od oboljelih od MS-a liječenih glatirameracetatom u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet: reakcije preosjetljivosti (uključujući rijetke slučajeve anafilaksije, >1/10000, < 1/1000).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

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

### Liječenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, Drugi imunostimulatori

ATK oznaka: L03AX13

### Mehanizam djelovanja

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

### Klinička djelotvornost i sigurnost

*RRMS:*

U tri kontrolirana klinička ispitivanja sudjelovalo je ukupno 269 bolesnika koji su primali glatirameracetat. Prvo ispitivanje trajalo je dvije godine i u njemu je sudjelovalo 50 bolesnika

(glatirameracetat n=25, placebo n=25) s dijagnosticiranim relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze prema tada primjenjivim standardnim kriterijima te koji su imali najmanje dva napadaja neurološke disfunkcije (egzarcebacije) tijekom proteklog dvogodišnjeg perioda. U drugom ispitivanju, sudjelovao je 251 bolesnik po istim kriterijima uključivanja, kao u prvom ispitivanju, liječenih do najviše 35 mjeseci (glatirameracetat n=125, placebo n=126). U trećem ispitivanju koje je trajalo 9 mjeseci sudjelovalo je 239 bolesnika (glatirameracetat n=119, placebo n=120), po sličnim uključnim kriterijima kao u prva dva ispitivanja, uz dodatni kriterij – bolesnici su morali imati najmanje jednu leziju pojačanu gadolinijem na MRI.

U bolesnika s multiplom sklerozom koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali glatirameracetat, primijećeno je značajno smanjenje broja relapsa u usporedbi s placeboom.

U najvećoj kontroliranoj studiji, stopa relapsa smanjena je za 32%, s 1,98 u skupini koja je primala placebo na 1,34 u skupini koja je primala glatirameracetat.

Podaci o izloženosti lijeku dostupni su za razdoblje do 12 godina za 103 bolesnika koji su primjenjivali glatirameracetat.

Glatirameracetat je također pokazao korisnije učinke od placeba na MRI pokazatelje relevantne za relapsnoremitirajući oblik multiple skleroze.

Glatirameracetat 20 mg/mL: U kontroliranoj studiji 9001/9001E, koja je uključivala 251 bolesnika, koji su praćeni do 35 mjeseci (uključujući produljenje slijepe faze 9001E od studije 9001), kumulativni postotak bolesnika koji su razvili 3-mjesečno potvrđenu progresiju nesposobnosti iznosio je 29,4% za placebo skupinu i 23,4 % za skupinu koja je primala glatirameracetat (p=0,199).

Nema dokaza da liječenje lijekom glatirameracetatom ima učinak na trajanje ili težinu relapsa bolesti.

Zasada nema dokaza za primjenu glatirameracetata u bolesnika s primarnom ili sekundarnom progresivnom bolešću.

#### *Pojedinačni klinički događaj koji sugerira na MS:*

Placebom kontrolirana studija provedena na 481 bolesnika (glatirameracetat n=243, placebo n=238) s jasno utvrđenom, pojedinačnom, unifokalnom neurološkom manifestacijom te MRI pokazateljima koji značajno ukazuju na MS (najmanje dvije cerebralne lezije na T2 MRI preko 6 mm u promjeru). Pritom su isključene sve druge bolesti, osim MS, koje bi se mogle povezati sa znakovima i simptomima kod tih bolesnika.

Nakon razdoblja kontroliranog placebom uslijedila je otvorena faza liječenja. Bolesnici koji su ili imali simptome MS-a ili su bili asimptomatični tijekom tri godine, što god je bilo prije, stavljeni su u skupinu koja je dobivala aktivni lijek tijekom otvorene faze liječenja u dodatnom razdoblju od dvije godine, ali liječenje nije ukupno trajalo više od 5 godina. Od 243 bolesnika koji su početno randomizirani u skupinu koja je primala glatirameracetat, 198 nastavilo se liječiti glatirameracetatom u otvorenoj fazi. Od 238 bolesnika koji su početno randomizirani u skupinu koja je primala placebo, 211 prešlo je na liječenje glatirameracetatom u otvorenoj fazi.

Tijekom placeboom kontroliranog perioda do 3 godine, glatirameracetat je odgodio progresiju od prvog kliničkog događaja do klinički jasne multiple skleroze (CDMS) prema Poser kriterijima, što je bilo statistički i klinički značajno, sa smanjenjem rizika od 45% (omjer rizika = 0,55; 95% CI [0,40; 0,77] p-vrijednost = 0,0005). Udio bolesnika kod kojih je nastupila CDMS je bio 43% u placebo grupi te 25% u glatirameracetat grupi.

Povoljan učinak liječenja s glatirameracetatom u odnosu na placebo potvrđen je i u 2 sekundarna MRI ishoda tj. broju novih T2 lezija i volumenu T2 lezija.

*Post-hoc* analize podskupina provedene su kod bolesnika različitih osnovnih karakteristika da bi se utvrdila populacija visokog rizika za razvoj drugog napada. U ispitanika koji su na početnom MRI imali najmanje jednu T1 Gd pojačanu leziju i 9 ili više T2 lezija, konverzija u CDMS se dogodila u 50% ispitanika u placebo grupi vs. 28% ispitanika u glatirameracetat grupi, tijekom 2,4 godine. Kod



ispitanika s 9 ili više T2 lezija prije početka ispitivanja, konverzija u CDMS dogodila se u 45% ispitanika u placebo grupi vs. 26% ispitanika u glatirameracetat grupi, tijekom 2,4 godina. Međutim, učinak ranog liječenja s glatirameracetatom na dugoročni razvoj bolesti nije poznat, čak i u visokorizičnim podgrupama ispitanika, budući da je studija bila dizajnirana da odredi vrijeme do drugog događaja. U svakom slučaju, liječenje se smije razmotriti samo kod visokorizičnih bolesnika.

Učinak zabilježen u fazi kontroliranoj placebom održan je u dugoročnom razdoblju praćenja do 5 godina. Vrijeme progresije od prvog kliničkog događaja do klinički jasne multiple skleroze produženo je u bolesnika u kojih je liječenje glatirameracetatom započeto ranije u odnosu na one u kojih je početak liječenja odgođen, a rizik je pri ranom u odnosu na odgođeni početak liječenja smanjen za 41% (omjer rizika = 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], p-vrijednost=0,0005). Udio ispitanika u skupini u kojoj je odgođen početak liječenja i u kojih je došlo do progresije bio je viši (49,6%) u odnosu na skupinu u kojoj je rano započeto liječenje (32,9%).

Dosljedan učinak u korist ranog početka u odnosu na odgođeni početak liječenja očituje se u godišnjem broju lezija tijekom cijelog trajanja ispitivanja, odnosno novih T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (broj smanjen za 54%;  $p < 0,0001$ ), novih T2 lezija (broj smanjen za 42%;  $p < 0,0001$ ) i novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 52%;  $p < 0,0001$ ). Učinak smanjenja u korist ranog u odnosu na odgođen početak liječenja zabilježen je i u ukupnom broju novih T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (broj smanjen za 46%;  $p = 0,001$ ), volumenu T1 lezija izraženijih primjenom gadolinijeva kontrasta (srednja razlika od -0,06 ml;  $p < 0,001$ ), kao i ukupnom broju novih T1 hipointenzivnih lezija (broj smanjen za 46%;  $p < 0,001$ ) mjerenih tijekom cijelog razdoblja ispitivanja.

Nisu zabilježene značajne razlike ni u volumenu hipointenzivnih T1 lezija ni u atrofiji mozga u razdoblju od 5 godina između kohortnih skupina u kojih je liječenje započeto rano i onih u kojih je početak liječenja odgođen. Međutim, analiza atrofije mozga pri zadnjoj zabilježenoj vrijednosti (prilagođeno prema izloženosti liječenju) pokazala je smanjenje u korist ranog početka liječenja glatirameracetatom (srednja razlika u postotnoj promjeni volumena mozga bila je 0,28%;  $p = 0,0209$ ).

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

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

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

U štakora, manje, ali statistički značajno smanjenje dobivanja na tjelesnoj masi kod mladunaca čije su majke liječene tijekom trudnoće i dojenja zabilježeno je pri potkožnim dozama od = 6mg/kg/dan

(2,83-puta više od najveće preporučene humane dnevne doze za odraslu osobu od 60 kg, bazirano na  $\text{mg/m}^2$ ) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nisu zabilježeni nikakvi drugi značajni učinci na rast i razvoj mladunaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Manitol  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

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

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Ako se štrcaljke ne mogu čuvati u hladnjaku, mogu se čuvati na sobnoj temperaturi ( $15^{\circ}\text{C}$  do  $25^{\circ}\text{C}$ ), do najviše mjesec dana.

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

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Spremnik se sastoji od staklene štrcaljke za jednokratnu primjenu s ugrađenom iglom. Gumeni čep (bromobutilni, tip 1) je postavljen na vrhu štrcaljke radi zatvaranja te djeluje kao dio potisnog klipa tijekom injekcije. Potisni klip je pričvršćen navojem u gumeni čep. Igla je prekrivena zaštitnom kapicom.

Volumen otopine u štrcaljki je 1,0 ml.

7 napunjenih štrcaljki  
28 napunjenih štrcaljki  
30 napunjenih štrcaljki  
90 (3 x 30) napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-759520422

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13.04.2016.  
Datum obnove odobrenja: 16.12.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10.11.2022.