

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170354
Разрешение №	62368 / 03-05-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремурел 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Remurel 40 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена спринцовка (1 ml) инжекционен разтвор съдържа 40 mg глатирамеров ацетат* (glatiramer acetate), еквивалентен на 36 mg глатирамер.

* Глатирамеровият ацетат е ацетатна сол на синтетични полипептиди, съдържащи четири естествено получавани аминокиселини: L-глутамова киселина, L-аланин, L-тирозин и L-лизин, в моларни фракции (диапазон) съответно 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 и 0,300-0,374. Средното молекулно тегло на глатирамеровия ацетат е в диапазона 5000-9000 далтона. Не може напълно да се определи последователността на аминокиселините в определен полипептид, поради неговия сложен състав, въпреки че крайният състав на глатирамеров ацетат не е напълно произволен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър безцветен до бледожълт/кафеникав разтвор без видими частици.

Инжекционният разтвор е с pH 5,5 – 7,0 и осмоларитет от около 300 mOsmol/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Глатирамеровият ацетат е показан за лечение на рецидивиращи форми на множествена склероза (МС) (вж. точка 5.1 за важна информация относно популацията, за която е установена ефикасност).

Глатирамеровият ацетат не е показан при първична или вторична прогресираща МС.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инициирането на лечение с глатирамеров ацетат трябва да се наблюдава от невролог или от лекар с опит в лечението на МС.

Дозировка

Препоръчителната дозировка при възрастни е 40 mg глатирамеров ацетат (една предварително напълнена спринцовка), приложена като подкожна инжекция три пъти седмично през най-малко 48 часа.

Понастоящем не е известно колко дълго трябва да бъде лекуван пациентът.

Решение за провеждане на продължително лечение трябва да се взема за всеки отделен пациент от лекаря, който провежда терапията.



Специални популации

Старческа възраст

Глатирамеровият ацетат не е проучван специално при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Глатирамеровият ацетат не е проучван специално при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на глатирамеровия ацетат при деца и юноши не са установени. Липсва достатъчно информация за използването на глатирамеров ацетат 40 mg/ml три пъти седмично при деца и юноши на възраст под 18 години, на база на която да се направят препоръки за неговата употреба. Поради това глатирамеров ацетат 40 mg/ml три пъти седмично не трябва да се използва при тази популация.

Начин на приложение

Глатирамеров ацетат е предназначен за подкожно приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се самоинжектират и трябва да бъдат наблюдавани от лекар специалист при първото самоинжектиране и 30 минути след това.

За всяко инжектиране трябва да се избира различно място, като така ще се намали вероятността от дразнене или болка в мястото на инжектиране. Местата за самоинжектиране включват корема, ръцете, бедрата и хълбоците.

Налично е инжекционно устройство Autoxon, в случай, че пациентите искат да направят инжекцията си с инжекционно устройство. Autoxon е автоинжектор, който трябва да се използва с предварително напълнени спринцовки глатирамеров ацетат и не е тестван с други предварително напълнени спринцовки. Autoxon трябва да се използва съгласно препоръките в информацията, предоставена от производителя на изделието.

4.3 Противопоказания

Ремурел е противопоказан при следните случаи:

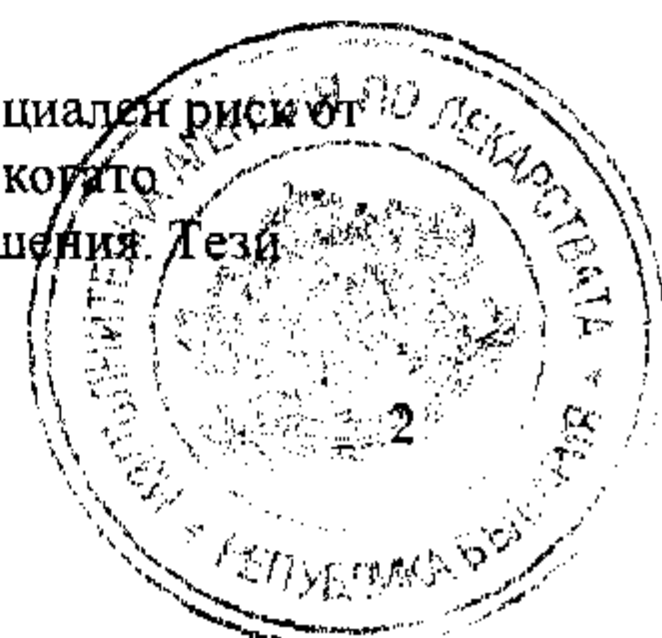
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Глатирамеровият ацетат трябва да се прилага само подкожно. Глатирамеровият ацетат не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Лекарят, който провежда лечението, трябва да обясни на пациента, че в рамките на няколко минути след инжектирането на глатирамеров ацетат е възможно да възникне реакция, свързана с поне един от следните симптоми: вазодилатация (зачервяване), болка в гърдите, диспнея, сърцебиене или тахикардия (вж. точка 4.8). Болшинството от тези реакции са краткотрайни и отзвучават спонтанно без никакви последствия. Ако се появи тежка нежелана реакция, лечението с глатирамеров ацетат трябва незабавно да се прекрати и пациентът трябва да се свърже със своя лекар или който и да е друг лекар по спешна медицина. Симптоматично лечение може да бъде започнато по лична преценка на лекаря.

Няма основания да се предполага, че за някои особени групи пациенти има специален риск от поява на тези реакции. Независимо от това е необходимо повишено внимание, когато глатирамеров ацетат се прилага при пациенти със съпътстващи сърдечни нарушения. Тези пациенти трябва да бъдат проследявани редовно по време на лечението.



Конвулсии и/или анафилактоидни или алергични реакции са докладвани рядко. В редки случаи могат да се наблюдават сериозни реакции на свръхчувствителност (като бронхоспазъм, анафилаксия или уртикария). Ако реакциите са тежки, трябва да се приложи подходящо лечение и приложението на глатирамеров ацетат трябва да се прекрати.

Реактивни тела срещу глатирамеров ацетат са били открити в серуми на пациенти по време на ежедневно хронично приложение на глатирамеров ацетат. Максимални нива се постигат след средна продължителност на лечението от 3-4 месеца, които след това намаляват и се стабилизират до нива, малко по-високи от изходните.

Няма доказателства, че тези глатирамеров ацетат-реактивни антитела са неутрализиращи или че съществува вероятност образуването им да окаже влияние върху клиничната ефикасност на глатирамеровия ацетат.

При пациенти с бъбречно увреждане бъбречната функция трябва да се проследява, докато те провеждат лечение с глатирамеров ацетат. Въпреки че няма доказателство за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на пациенти, тази възможност не може да се изключи.

Наблюдавани са редки случаи на тежко увреждане на черния дроб (включително хепатит с жълтеница, чернодробна недостатъчност и в отделни случаи чернодробна трансплантация) при употреба на глатирамеров ацетат. Чернодробно увреждане настъпва от дни до години след започване на лечение с глатирамеров ацетат. Повечето случаи на тежко чернодробно увреждане отшумяват с преустановяване на лечението. В някои случаи тези реакции са настъпили при наличие на прекомерна консумация на алкохол, съществуващо или анамнеза за увреждане на черния дроб и употреба на други потенциално хепатотоксични лекарства. Пациентите трябва редовно да се наблюдават за признаци на чернодробно увреждане и да бъдат инструктирани да потърсят незабавна медицинска помощ в случай на симптоми на чернодробно увреждане. В случай на клинично значимо увреждане на черния дроб, трябва да се обмисли прекратяване на глатирамеров ацетат.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията между глатирамеровия ацетат и други лекарствени продукти не са официално оценявани.

Няма данни за взаимодействие с интерферон бета.

Наблюдавана е повишена честота на реакциите на мястото на инжектиране при пациенти на лечение с глатирамеров ацетат, които получават едновременно и кортикостероиди.

Едно *in vitro* проучване установява, че глатирамеровият ацетат в кръвта се свързва в голяма степен с плазмените протеини, но не се измества от фенитоин или карбамазепин от местата за свързване и самият той не ги измества. Независимо от това, тъй като глатирамеровият ацетат теоретично притежава потенциал да оказва влияние върху разпределението на вещества, които се свързват с плазмените протеини, едновременното приложение на тези лекарствени продукти трябва да се проследява внимателно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Настоящите данни от употребата на глатирамеров ацетат 20 mg/ml при бременни жени показват, че няма данни за малформации или фето/неонатална токсичност. Данните за употребата на глатирамеров ацетат 40 mg/ml са в съответствие с тези констатации. До момента няма съответни епидемиологични данни. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва



употребата на глатирамеров ацетат по време на бременност, освен ако ползата за майката надвишава риска за плода.

Кърмене

Физикохимичните свойства и ниската перорална абсорбция предполагат, че експозицията на глатирамеров ацетат при новородени/бебета чрез кърмата е незначителна.

Неинтервенеционално, ретроспективно проучване при 60 кърмачета на майки, изложени на глатирамеров ацетат, в сравнение с 60 кърмачета на майки, които не са били подложени на никаква модифицираща заболяването терапия, както и ограничени постмаркетингови данни при хора не показват негативни ефекти на глатирамеров ацетат.

Ремурел може да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето данни относно безопасността на глатирамеров ацетат са от приложението като подкожна инжекция на глатирамеров ацетат 20 mg/ml един път дневно. Тази точка представя кумулирани данни за безопасност от четири плацебо-контролирани изпитвания с глатирамеров ацетат 20 mg/ml, прилаган веднъж дневно, както и от контролирано с плацебо изпитване с глатирамеров ацетат 40 mg/ml, прилаган три пъти седмично.

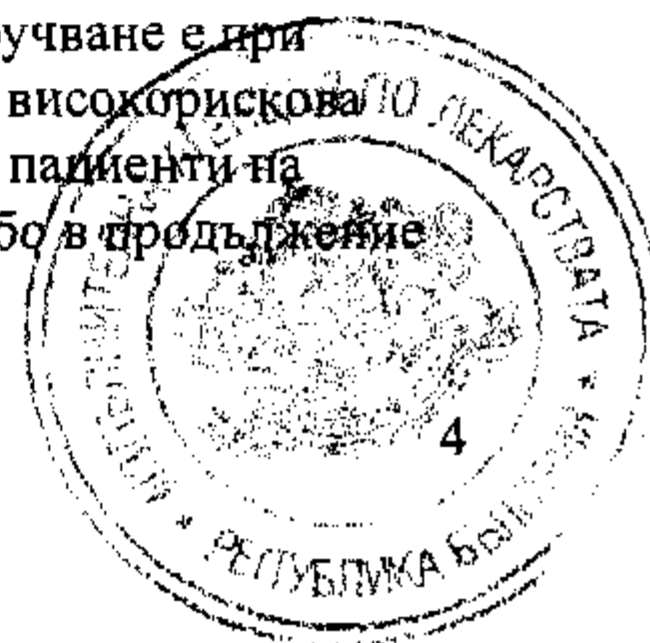
Директно сравнение на безопасността между глатирамеров ацетат 20 mg/ml (прилаган ежедневно) и 40 mg/ml (прилаган три пъти седмично) в същото проучване не е извършвано.

Глатирамеров ацетат 20 mg/ml (прилаган веднъж дневно)

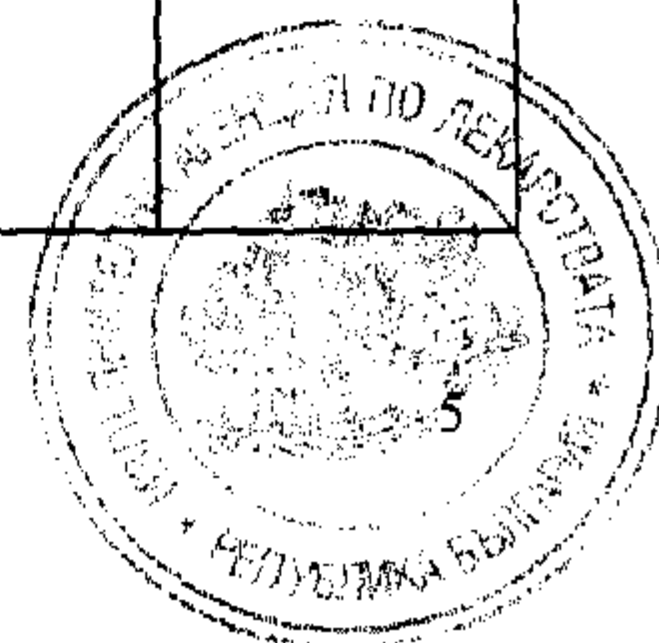
Във всички клинични изпитвания с глатирамеров ацетат 20 mg/ml реакциите на мястото на инжектиране са били най-честите нежелани реакции и са съобщавани от по-голямата част от пациентите на лечение с глатирамеров ацетат. В контролирани клинични проучвания дялът на пациентите, които са съобщили за тези реакции поне веднъж, е бил по-висок след приложение на глатирамеров ацетат 20 mg/ml (70%), отколкото при инжекциите с плацебо (37%). Най-често докладваните реакции на мястото на инжектиране, които са наблюдавани много по-често при пациенти на лечение с глатирамеров ацетат 20 mg/ml в сравнение с пациентите на лечение с плацебо са били еритема, болка, индурация на мястото на инжектиране, сърбеж, оток, възпаление и свръхчувствителност.

Реакция, свързана с поне един или повече от следните симптоми, е описана като реакция непосредствено след инжектирането: вазодилатация (зачервяване), болка в гърдите, диспнея, палпитации или тахикардия (вж. точка 4.4). Тази реакция може да се появи в рамките на минути след приложението на глатирамеров ацетат. Поне един компонент от тази реакция непосредствено след инжектирането е бил съобщен поне веднъж при 31% от пациентите на лечение с глатирамеров ацетат 20 mg/ml в сравнение с 13% от пациентите на лечение с плацебо.

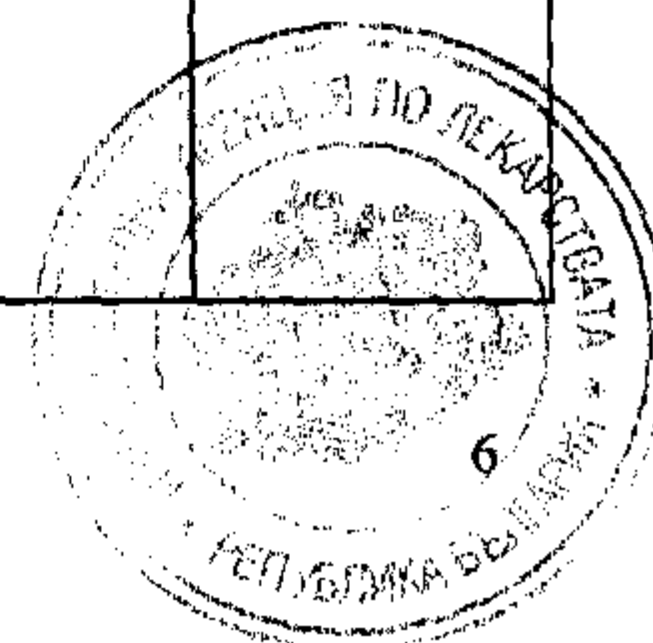
Нежелани реакции, установени от клинични изпитвания и постмаркетингов опит са представени в таблицата по-долу. Данните от клиничните проучвания са получени от четири пилотни, двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания с общо 512 пациенти на лечение с глатирамеров ацетат 20 mg/ден и 509 пациенти на лечение с плацебо в продължение на до 36 месеца. Три от клиничните проучвания на пристъпно-ремитентната MC (RRMS) включват общо 269 пациенти на лечение с глатирамеров ацетат 20 mg/ден и 271 пациенти на лечение с плацебо в продължение на до 35 месеца. Четвъртото клинично проучване е при пациенти, които са претърпели първи клиничен епизод и са определени като високорискова група за развитие на клинично изявена множествена склероза и включва 243 пациенти на лечение с глатирамеров ацетат 20 mg/ден и 238 пациенти на лечение с плацебо в продължение на до 36 месеца.



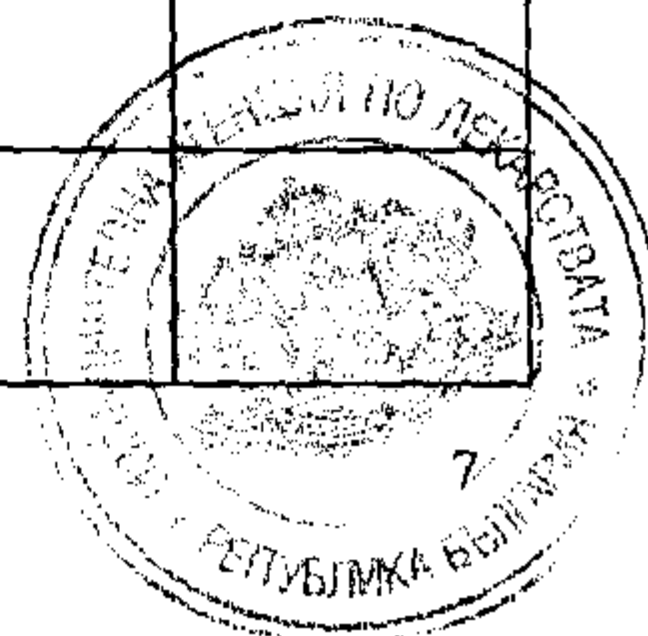
Системо-органен клас (SOC)	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)
Инфекции и инфестации	инфекция, грип	бронхит, гастроентерит, херпес симплекс, отит на средното ухо, ринит, зъбен абсцес, вагинална кандидоза*	абсцес, целулит, фурункул, херпес зостер, пиелонефрит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		доброкачествена кожна неоплазма, неоплазма	кожен карцином		
Нарушения на кръвта и лимфната система		лимфаденопатия*	левкоцитоза, левкопения, спленомегалия, тромбоцитопения, променена лимфоцитна морфология		
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност			
Нарушения на ендокринната система			гуша, хипертиреозидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия, увеличаване на телесното тегло*	алкохолна непоносимост, подагра, хиперлипидемия, повишено ниво на серумния натрий, намалено серумно желязо		
Психични нарушения	тревожност*, депресия	нервност	патологични сънища, обърканост, еуфорично настроение, халюцинации, враждебност, мания, разстройство на личността, опит за самоубийство		



Нарушения на нервната система	главоболие	дисгеузия, хипертония, мигрена, разстройство на речта, синкоп, тремор*	синдром на карпалния канал, когнитивно разстройство, конвулсии, дисграфия, дислексия, дистония, двигателна дисфункция, миоклонус, неврит, невромускулна блокада, нистагъм, парализа, перонеална парализа, ступор, дефекти на зрителното поле		
Нарушения на очите		диплопия, зрителни нарушения*	катаракта, лезия на корнеята, сухота в очите, очна хеморагия, птоза на клепача, мидриаза, атрофия на зрителния нерв		
Нарушения на ухото и лабиринта		слухови нарушения			
Сърдечни нарушения		сърцебиене*, тахикардия*	екстрасистоли, синусова брадикардия, пароксизмална тахикардия		
Съдови нарушения	вазодилатация *		варикозни вени		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея*	кашлица, сезонен ринит	апнея, епистаксис, хипервентиляция, ларингоспазм, белодробно нарушение, усещане за задушаване		
Стомашно-чревни нарушения	гадене*	аноректални нарушения, констипация, кариес на зъбите, диспепсия, дисфагия, инконтиненция на фекалии, повръщане*	колит, полип на колона, ентероколит, еруктации, езофагиална язва, периодонтит, хеморагия от ректума, уголемяване на слюнчените жлези		



Хепатобилиарни нарушения		патологични чернодробни функционални изследвания	холелитиаза, хепатомегалия	Токсичен хепатит, увреждане на черния дроб	Чернодробна недостатъчност **
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив*	екхимоза, хиперхидроза, пруритус, нарушения на кожата*, уртикария	ангиоедем, контактен дерматит, еритема нодозум, кожен възел		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, болка в гърба*	болка във врата	артрит, бурсит, болка в слабините, мускулна атрофия, остеоартрит		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		чести позиви за уриниране, полакиурия, задръжка на урина	хематурия, нефролитиаза, нарушения на пикочните пътища, отклонения в изследванията на урината		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Конгестия на гърдите, еректилна дисфункция, тазов пролапс, приапизъм, нарушения на простатата, абнормна цервикална цитонамазка, заболявания на тестисите, вагинално кървене, вулвовагинални нарушения		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения, болка в гърдите*, реакции на мястото на инжектиране*, §, болка*	студени тръпки*, оток на лицето*, атрофия на мястото на инжектиране*, локална реакция*, периферен оток, оток, пирексия	киста, махмурлук, хипотермия, реакция непосредствено след инжектирането, възпаление, некроза на мястото на приложение, лезии по лигавиците		
Наранявания, отравяния и усложнения,			поствакцинален синдром		



възникнали в резултат на интервенция					
--	--	--	--	--	--

* Повече от 2% ($> 2/100$) по-висока честота в групата пациенти на лечение с глатирамеров ацетат, отколкото в групата пациенти на лечение с плацебо. Нежелани реакции без символа * са с различна честота или са по-малко от или са равни на 2%.

§ Терминът „реакции на мястото на инжектиране“ (различни видове) обхваща всички нежелани реакции, наблюдавани на мястото на приложение, с изключение на атрофия и на некроза, които са представени отделно в таблицата.

♣ Включва термини, които се отнасят до локализирана липоатрофия на мястото на приложение.

В четвъртото изпитване, посочено по-горе, фазата на открито лечение е последвана от плацебо-контролиран период. Не е наблюдавана промяна в установения рисков профил на глатирамеров ацетат 20 mg/ml по време на открития период на проследяване до 5 години.

** Малко случая са съобщавани за чернодробна трансплантация

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) съобщения за анафилактоидни реакции са събрани от пациенти с МС, лекувани с глатирамеров ацетат в неконтролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с глатирамеров ацетат.

Глатирамеров ацетат 40 mg/ml (прилаган три пъти седмично)

Безопасността на глатирамеров ацетат 40 mg/ml е оценявана на базата на двойно-сляпо, контролирано с плацебо клинично изпитване при пациенти с RRMS, при общо 943 пациенти, лекувани с глатирамеров ацетат 40 mg/ml три пъти седмично и 461 пациенти, третирани с плацебо 12 месеца.

Като цяло видът на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с глатирамеров ацетат 40 mg/ml, прилаган три пъти седмично, са вече известните и включени в информацията на глатирамеров ацетат 20 mg/ml, прилаган ежедневно. По-специално нежелани реакции на мястото на инжектиране (ISR) и реакции непосредствено след инжектирането (IPIR) се съобщават с по-ниска честота при глатирамеров ацетат 40 mg/ml, прилаган три пъти седмично, отколкото при глатирамеров ацетат 20 mg/ml, прилаган ежедневно (съответно 35,5% c/y 70% за ISR и 7,8% c/y 31% за IPIR).

Реакции на мястото на инжектиране съобщават 36% от пациентите на глатирамеров ацетат 40 mg/ml в сравнение с 5% на плацебо. Реакции непосредствено след инжектирането съобщават 8% от пациентите на глатирамеров ацетат 40 mg/ml в сравнение с 2% на плацебо.

Забелязани са няколко специфични нежелани реакции:

- Анафилактичен отговор се наблюдава по-рядко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) при пациентите с МС, лекувани с глатирамеров ацетат 20 mg/ml в неконтролирани клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит. Съобщава се от 0,3% от пациентите на глатирамеров ацетат 40 mg/ml (Нечести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).
- Не се съобщава за некроза в мястото на инжектиране.
- Кожен еритем и болка в крайниците, невключени в информацията на глатирамеров ацетат 20 mg/ml, се съобщават при 2,1% от пациентите (за всяка реакция) на глатирамеров ацетат 40 mg/ml (Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$).



- Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане и токсичен хепатит са съобщавани от един пациент (0,1%) на глатирамеров ацетат 40 mg/ml (Нечести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява продължително наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за предозиране на глатирамеров ацетат (до 300 mg глатирамеров ацетат). Тези случаи не са свързани с каквито и да било нежелани реакции, различни от тези, описани в точка 4.8.

Овладяване

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани и трябва да се проведе съответната симптоматична и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, други имуностимуланти, АТС код: L03AX13

Механизъм на действие

Механизмът, чрез който глатирамеровият ацетат оказва терапевтични ефекти при пациенти с рецидивирани форми МС не е напълно изяснен, но се счита, че включва модулиране на имунните процеси. Проучванията при животни и при пациенти с МС навеждат на мисълта, че глатирамеровият ацетат действа върху клетките на вродения имунитет, включително моноцитите, дендритните клетки и В-клетките, които от своя страна модулират адаптивни функции на В- и Т-клетките, индуциращи секреция на противовъзпалителни и регулаторни цитокини. Не е известно дали терапевтичният ефект се медира от описаните по-горе клетъчни ефекти, тъй като патофизиологията на МС е частично изяснена.

Клинична ефикасност и безопасност

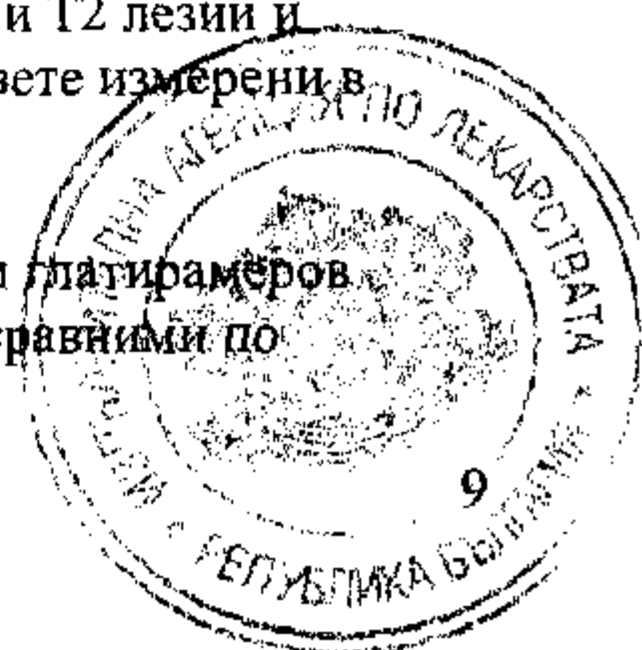
Пристъпно-ремитентна множествена склероза

Доказателства в подкрепа на ефективността на глатирамеров ацетат 40 mg/ml подкожно приложена инжекция три пъти седмично по отношение на намаляване честотата на рецидивите са получени от едно 12-месечно контролирано с плацебо проучване.

В пилотното клинично проучване пристъпно-ремитентната множествена склероза се характеризира или с най-малко един документиран рецидив в последните 12 месеца, или с най-малко два документиран рецидива в последните 24 месеца, или с един документиран рецидив между последните 12 и 24 месеца с най-малко една документирана T1-усилена с гадолиний лезия при изследване с магнитен резонанс, направено през последните 12 месеца.

Критерий за първичната крайна точка е общият брой на потвърдени рецидиви. Критериите за вторичните ЯМР крайни точки включват кумулативния брой нови/уголемени T2 лезии и кумулативния брой на усилените лезии на T1-плътностни изображения, и двете измерени в месец 6 и 12.

Общо 1404 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или глатирамеров ацетат 40 mg/ml (n = 943), или плацебо (n = 461). И двете лечебни групи са сравними по



отношение на изходните демографски данни, характеристики на заболяването МС и параметрите на ЯМР. Пациентите имат средно 2,0 рецидива 2 години преди скрининга.

В сравнение с плацебо пациентите лекувани с глатирамеров ацетат 40 mg/ml три пъти седмично са имали изразено и статистически значимо намаление по отношение на критериите за първична и вторични крайни точки, които съответстват на лечебния ефект на глатирамеров ацетат 20 mg/ml, прилаган ежедневно.

На следващата таблица са представени стойностите на критериите за първична и вторични крайни точки за *intent-to-treat* популацията:

Критерии за крайни точки	коригирана средна стойност		Р-стойност
	GA (40 mg/ml) (N = 943)	Плацебо (N = 461)	
Годишна честота на рецидив (ARR)	0,331	0,505	p < 0,0001
Разлика в абсолютния риск* (95% доверителни интервали)	-0,174 [-0,2841 до -0,0639]		
Кумулативен брой нови/уголемени T2 лезии в месец 6 и 12	3,650	5,592	p < 0,0001
Коефициент на съотношение** (95% доверителни интервали)	0,653 [0,546 до 0,780]		
Кумулативен брой усилен лезии на T1 – плътностни изображения в месеци 6 и 12	0,905	1,639	p < 0,0001
Коефициент на съотношение** (95% доверителни интервали)	0,552 [0,436 до 0,699]		

* Разликата в абсолютния риск се определя като разликата в коригираната средна стойност за ARR на GA 40 mg TIW и коригираната средна стойност на ARR за плацебо.

** Коефициентът на съотношение се определя като съотношението между GA 40 mg TIW и плацебо коригираните средни съотношения.

Директно сравнение на ефикасността и безопасността между глатирамеров ацетат 20 mg/ml (прилаган ежедневно) и 40 mg/ml (прилаган три пъти седмично) в същото проучване не е извършвано.

Глатирамеров ацетат 40 mg/ml: в 12 месечно плацебо контролирано изследване (GALA), проучваната крайна точка е процентът от пациентите с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидността (CDP). Тримесечна CDP е наблюдавана при 3% и 3,5% от пациентите на терапия съответно с плацебо и глатирамер (коефициент на вероятностите, OR [95% CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p=0,5726)). Времето до 6-месечна CDP е проучвана крайна точка включително в откритото продължение на изследването (до 7 години). В *intent-to-treat* кохортата, при сравняване на групата, в която глатирамер е стартиран рано, с групата с отложен старт, коефициентът на риска (HR) [95% CI] е 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898)

Понастоящем няма данни за употребата на глатирамеров ацетат при пациенти с първична или вторична прогресираща болест.

Ремурел е хибриден лекарствен продукт. Подробна информация е налична в индекса на продуктите на ръководителите на Агенциите по лекарствата: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични изследвания при пациенти не са провеждани. *In vitro* данни и ограничени данни от здрави доброволци показват, че с подкожното въвеждане на глатирамеров ацетат активното вещество се абсорбира лесно и че голяма част от дозата бързо се разпада до по-малки фрагменти още в подкожната тъкан.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието извън информацията, включена в други точки на кратката характеристика на продукта. Поради липсата на фармакокинетични данни при хора не могат да се установят границите на експозицията между хора и животни.

Отлагане на имунни комплекси в гломерулите на бъбреците е докладвано при малък брой плъхове и маймуни, третирани най-малко 6 месеца. В едно 2-годишно изследване на плъхове не са забелязани признаци за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на бъбреците.

Докладвани са случаи на анафилаксия след приложение на глатирамеров ацетат върху сензибилизирани животни (морски свинчета или мишки). Значението на тези данни за хората не е известно.

Токсичността на мястото на инжектиране е честа находка след многократно приложение при животни.

При плъхове е наблюдавана лека, но статистически значима редукция в наддаването на телесно тегло на потомството, родено от майки, третирани по време на бременността и по време на кърменето с подкожни дози $\geq 6 \text{ mg/kg/ден}$ (2,83 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора за 60-килограмов възрастен, на база mg/m^2) в сравнение с контрола. Не са наблюдавани други значими ефекти върху растежа на потомството и развитието на поведението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Ако предварително напълнените спринцовки не могат да бъдат съхранявани в хладилник, те могат да се съхраняват на стайна температура (от 15°C до 25°C) еднократно до 1 месец. След този едномесечен период, ако глатирамеров ацетат предварително напълнени спринцовки не са били използвани и са съхранявани в оригиналната опаковка, те трябва да се съхраняват в хладилник (2°C до 8°C).



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Системата за затваряне на опаковката се състои от стъклен цилиндър на спринцовка с интегрирана игла за еднократна употреба. В цилиндъра е поставена гумена запушалка (бромбутилова, тип 1) за затваряне, която действа като бутало по време на инжектирането. Към гумената запушалка е завинтено направляващо лостче. Иглата е покрита с предпазна капачка.

Обемът на разтвора в спринцовката е 1,0 ml.

3 предварително напълнени спринцовки

12 предварително напълнени спринцовки

36 (3 x 12) предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170354

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23.11.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

30.03.2023 г.

