

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remurel, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka (1 ml) roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg glatirameru octanu*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady.

* Glatirameru octan jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawiera cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alanina, L-tyrozyna i L-lizyna, w zakresach stosunków molowych odpowiednio: 0,129 - 0,153, 0,392 - 0,462, 0,086 - 0,100 i 0,300 - 0,374. Średnia masa cząsteczkowa glatirameru octanu mieści się w przedziale 5000 - 9000 daltonów. Ze względu na złożoność składu, nie można szczegółowo określić specyficznego polipeptydu pod względem sekwencji aminokwasów, mimo że końcowy skład glatirameru octanu nie jest całkowicie losowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego lub brązowego, bez widocznych cząstek. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 265 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glatirameru octan jest wskazany do stosowania w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS) (patrz punkt 5.1 - Ważne informacje dotyczące grup pacjentów, w których skuteczność leczenia została udowodniona).

Glatirameru octan nie jest wskazany w postaciach pierwotnie lub wtórnie postępujących stwardnienia rozsianego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie glatirameru octanem powinno być nadzorowane przez neurologa lub lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych to 20 mg glatirameru octanu (jedna ampułko-strzykawka) podawane we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony.

Decyzję o długotrwałym leczeniu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glatirameru octanu u dzieci i młodzieży nie zostały określone.

Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, otrzymującej glatirameru octan 20 mg codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Brak wystarczających informacji dotyczących stosowania glatirameru octanu u dzieci poniżej 12 lat, umożliwiających sformułowanie zaleceń jego stosowania, dlatego nie należy stosować glatirameru octanu w tej grupie pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania glatirameru octanu u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania glatirameru octanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Glatirameru octan podaje się podskórnie.

Pacjentom należy udzielić instrukcji dotyczących technik samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie i obserwować pacjenta przez 30 minut po wstrzyknięciu.

Należy zmieniać miejsce każdego wstrzyknięcia w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa podrażnienia lub bólu w miejscu podania. Odpowiednimi miejscami do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra i uda.

Dostępny jest autowstrzykiwacz Autoxon w razie, gdy pacjent chce dokonywać samodzielnie iniekcji wstrzykiwaczem. Autoxon jest autowstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z produktem Remurel w ampułko-strzykawkach i nie został przetestowany do użycia z innymi ampułko-strzykawkami. Autoxon powinien być stosowany zgodnie z instrukcją stosowania udostępnioną przez producenta.

4.3 Przeciwwskazania

Glatirameru octan jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną (glatirameru octan) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Glatirameru octan należy podawać wyłącznie podskórnie. Glatirameru octanu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Glatirameru octan może powodować reakcje po wstrzyknięciu oraz reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8):

Reakcje po wstrzyknięciu

Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu glatirameru octanu może wystąpić reakcja w postaci co najmniej jednego z następujących objawów: rozszerzenie naczyń krwionośnych (zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.8). Większość tych objawów jest krótkotrwała i ustępuje samoistnie bez jakichkolwiek następstw. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, pacjent musi natychmiast przerwać stosowanie glatirameru octanu i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem pogotowia ratunkowego. Leczenie objawowe powinno być wdrożone zgodnie z decyzją lekarza.

Brak dowodów wskazujących na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych reakcji. Mimo to, należy zachować ostrożność podczas podawania glatirameru octanu pacjentom, u których występowały wcześniej zaburzenia serca. W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować stan zdrowia tych pacjentów.

Reakcje anafilaktyczne

Krótko po podaniu glatirameru octanu, a nawet kilka miesięcy lub lat od rozpoczęcia leczenia mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Notowano przypadki prowadzące do zgonu. Niektóre objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji anafilaktycznych mogą nakładać się na reakcje po wstrzyknięciu.

Każdego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Remurel oraz ich opiekunów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla reakcji anafilaktycznych oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia pomocy medycznej w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remurel (patrz punkt 4.3).

Przeciwciała reagujące z glatirameru octanem były wykrywane w surowicach pacjentów leczonych długotrwale codziennymi wstrzyknięciami glatirameru octanem. Maksymalne stężenia tych przeciwciał występowały średnio po 3-4 miesiącach leczenia, a następnie zmniejszały się i osiągały stałą wartość nieco większą od wartości początkowej.

Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z glatirameru octanem działają neutralizująco ani na to, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną glatirameru octanu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia glatirameru octanem. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych, ale nie można wykluczyć takiej możliwości.

Obserwowano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby, a w pojedynczych przypadkach przeszczep wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia octanem glatirameru. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności nadmiernego spożycia alkoholu, istniejącego lub przebytego uszkodzenia wątroby oraz stosowania innych potencjalnie hepatotoksycznych leków. Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem objawów uszkodzenia wątroby i poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby natychmiast zgłosili się do lekarza. W przypadku klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania octanu glatirameru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji glatirameru octanu z innymi produktami leczniczymi.

Obserwacje oparte na dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych i danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, nie wskazują na występowanie znaczących interakcji glatirameru octanu z innymi lekami stosowanymi powszechnie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, włącznie z kortykosteroidami podawanymi równocześnie przez okres do 28 dni.

Badania *in vitro* sugerują, że glatirameru octan we krwi jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, ale nie jest wypierany z tych połączeń przez fenytoinę lub karbamazepinę, ani nie wypiera fenytoiny lub karbamazepiny z połączeń z białkami. Niemniej jednak, ponieważ teoretycznie glatirameru octan może wpływać na dystrybucję substancji związanych z białkami osocza, należy uważnie kontrolować równoczesne stosowanie produktów leczniczych o takich właściwościach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (od 300 do 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują na ryzyko wystąpienia wad rozwojowych ani działania szkodliwego na płód/norowodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli to konieczne, można rozważyć stosowanie octanu glatirameru podczas ciąży.

Karmienie piersią

Właściwości fizykochemiczne i niewielkie wchłanianie po podaniu doustnym wskazują, że ekspozycja noworodków i (lub) niemowląt na octan glatirameru poprzez mleko kobiece jest nieistotna. Nieinterwencyjne retrospektywne badanie z udziałem 60 niemowląt karmionych piersią przez matki, które stosowały octan glatirameru, w porównaniu z 60 niemowlętami matek, które nie stosowały żadnej terapii modyfikującej przebieg choroby oraz ograniczone dane u ludzi uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały negatywnego wpływu octanu glatirameru.

Glatirameru octan może być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu glatirameru octanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszane przez większość pacjentów otrzymujących glatirameru octan. W badaniach kontrolowanych odsetek pacjentów, którzy zgłaszali tego typu reakcje co najmniej raz, był większy w grupie leczonej glatirameru octanem (70%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (37%). W badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, najczęściej zgłaszanymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były: rumień, ból, stwardnienie tkanki podskórnej, świąd, obrzęk, zapalenie, nadwrażliwość, a w rzadkich przypadkach zanik tkanki tłuszczowej i martwica skóry.

Opisano reakcję występującą bezpośrednio po wstrzyknięciu, obejmującą co najmniej jeden z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń krwionośnych (zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub tachykardia (patrz punkt 4.4). Reakcja

ta może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu glatirameru octanu. Wystąpienie co najmniej jednego składnika tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz u 31% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w porównaniu z 13% pacjentów otrzymujących placebo.

Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu, są przedstawione w tabeli poniżej. Dane z badań klinicznych pochodzą z czterech podstawowych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo, w których brało udział ogółem 512 pacjentów leczonych glatirameru octanem i 509 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 36 miesięcy. Trzy badania w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting* MS, RRMS) obejmowały w sumie 269 pacjentów leczonych glatirameru octanem i 271 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 35 miesięcy. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy klinicznie jawny epizod choroby i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite* MS, CDMS); obejmowało ono 243 pacjentów leczonych glatirameru octanem i 238 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 36 miesięcy.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka zwykła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej (nieżyt) nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki podskórnej, czyrak, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Rak skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie węzłów chłonnych*	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, małopłytkowość, nieprawidłowa morfologia leukocytów		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne		

Zaburzenia endokrynologiczne			Wole, nadczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy		
Zaburzenia psychiczne	Lęk*, depresja	Nerwowość	Nietypowe sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, mania, zaburzenia osobowości, próby samobójcze		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia funkcji poznawczych, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia ruchowe, mioklonie, zapalenie nerwów, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu strzałkowego, stupor, ubytek pola widzenia		
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oka*	Zaćma, uszkodzenia rogówki, suchość oka, krwawienie w obrębie gałki ocznej, opadanie powieki, rozszerzenie źrenic, zanik nerwu wzrokowego		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenie ucha			

Zaburzenia serca		Kołatanie serca* Tachykardia*	Skurcze dodatkowe serca, bradykardia zatokowa, napadowa tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*		Żylaki		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Kaszel, sezonowe zapalenie błony śluzowej (nieżyt) nosa	Bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Zaburzenia odbytu i odbytnicy, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z połykaniem, nietrzymanie stolca, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie z cofaniem się treści żołądkowej, owrzodzenie przełyku, paradontoza (zapalenie ozębnej), krwawienie z odbytu, powiększenie ślinianki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby	Toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wynaczynienie krwi, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skórny		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, ból pleców*	Ból karku	Zapalenie stawów, zapalenie kaletek maziowych, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagłe parcie na mocz, częstomocz,	Krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg		

		zatrzymanie moczu	moczowych, nieprawidłowy mocz		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Obrzmienie piersi, zaburzenia wzrodu, obniżenie narządów miednicy, priapizm, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny z szyjki macicy, zaburzenia jąder, krwawienie z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból*	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, zanik w miejscu wstrzyknięcia [≡] , reakcje miejscowe*, obrzęki obwodowe, obrzęk*, gorączka	Torbiel, objawy jak „dnia następnego” po spożyciu alkoholu, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błon śluzowych		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Zespół poszczepienny		

*Częstość występowania o ponad 2% (>2/100) większa w grupie leczonej glatirameru octanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Reakcje niepożądane bez symbolu * oznaczają różnicę mniej niż lub równą 2%.

** Odnotowano nieliczne przypadki przeszczepu wątroby

§Określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różnego rodzaju) obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia z wyjątkiem zaniku w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione osobno w tabeli.

[≡]Obejmuje określenia związane z ograniczonym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscach wstrzyknięcia.

W czwartym badaniu wymienionym powyżej, po okresie z kontrolą placebo, prowadzono dalsze leczenie metodą otwartej próby (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano zmian w profilu znanego ryzyka glatirameru octanu podczas leczenia jawnego trwającego do 5 lat.

Opis wybranych działań niepożądanych

Krótko po podaniu glatirameru octanu, a nawet kilka miesięcy lub lat od rozpoczęcia leczenia, mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel. +48 22 49 29 301

Faks: +48 22 49 29 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisano kilka przypadków przedawkowania glatirameru octanu (maksymalnie 300 mg glatirameru octanu). Przypadki te nie wiązały się z żadnymi innymi działaniami niepożądanymi niż wymienione w punkcie 4.8.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjentów oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące.

Kod ATC: L03AX13

Mechanizm działania

Mechanizm działania glatirameru octanu u pacjentów z rzutowo-reemisijną postacią stwardnienia rozsianego nie jest do końca wyjaśniony, ale uważa się, że działanie to polega na modulacji procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym sugerują, że glatirameru octan wpływa na komórki wrodzonych mechanizmów układu odpornościowego, w tym monocyty, komórki dendrytyczne oraz limfocyty B, które w rezultacie modulują funkcje adaptacyjne limfocytów B i T, włączając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego jest tylko częściowo poznana, nie wiadomo czy powyżej opisane mechanizmy komórkowe są odpowiedzialne za działanie terapeutyczne.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (*ang. relapsing-relmitting multiple sclerosis, RRMS*)

Ogółem 269 pacjentów poddano leczeniu glatirameru octanem w trzech badaniach kontrolowanych. Pierwsze badanie trwało dwa lata i obejmowało 50 pacjentów (grupa otrzymująca glatirameru octan n=25, grupa placebo n=25), u których rozpoznano postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego zgodnie z obowiązującymi wówczas standardowymi kryteriami diagnostycznymi, oraz u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty zaburzeń neurologicznych (zaostreń choroby) w ciągu poprzednich dwóch lat. W drugim badaniu zastosowano takie same kryteria włączenia i uczestniczyło w nim 251 pacjentów leczonych maksymalnie przez 35 miesięcy (grupa otrzymująca glatirameru octan n=125, placebo n=126). Trzecie badanie trwało dziewięć miesięcy i obejmowało 239 pacjentów (grupa otrzymująca glatirameru octan n=119, placebo n=120), z podobnymi kryteriami włączenia, jak w badaniu pierwszym i drugim, oraz dodatkowym kryterium, którym była obecność w obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) co najmniej jednej zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinem.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących glatirameru octan obserwowano znaczące zmniejszenie liczby rzutów choroby w porównaniu z placebo.

W największym badaniu kontrolowanym częstość rzutów zmniejszyła się o 32%, z 1,98 w grupie placebo do 1,34 w grupie otrzymującej glatirameru octan.

Dostępne są dane dotyczące ekspozycji na glatirameru octan przez okres do 12 lat u 103 pacjentów.

Wykazano korzystne działanie glatirameru octanu w porównaniu z placebo, w odniesieniu do parametrów badania metodą rezonansu magnetycznego mających znaczenie w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Glatirameru octan 20 mg/ml: W kontrolowanym badaniu 9001/9001E, z udziałem 251 pacjentów, których obserwowano przez okres do 35 miesięcy (w tym przedłużona faza zaślepienia 9001E z badania 9001), skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpił 3-miesięczny potwierdzony postęp niesprawności, wynosił 29,4% w przypadku placebo i 23,2% w przypadku pacjentów leczonych glatirameru octanem (p=0,199).

Nie ma dowodów, że leczenie glatirameru octanem wpływa na czas trwania lub nasilenie rzutu choroby.

Obecnie nie ma danych uzasadniających stosowanie glatirameru octanu u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Jedno badanie kontrolowane placebo, obejmujące 481 pacjentów (glatirameru octan n=243; placebo: n=238), zostało przeprowadzone u pacjentów z dokładnie zdefiniowaną, pojedynczą, jednoogniskową manifestacją neurologiczną i obrazem w badaniu metodą rezonansu magnetycznego, które z dużym prawdopodobieństwem wskazywały na stwardnienie rozsiane (obecność co najmniej dwóch zmian w mózgu, widocznych w obrazach T2-zależnych rezonansu magnetycznego, o średnicy powyżej 6 mm). Jakakolwiek inna choroba niż stwardnienie rozsiane, która mogłaby lepiej wyjaśnić objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące u pacjenta, musiała zostać wykluczona.

Po okresie leczenia pod kontrolą placebo następowała faza otwartej próby. Pacjenci, którzy albo zgłaszali objawy stwardnienia rozsianego, albo nie zgłaszali objawów przez trzy lata, niezależnie od tego, które z powyższych pojawiło się jako pierwsze, zostali przydzieleni do leczenia aktywnym lekiem w fazie otwartej próby przez dodatkowe dwa lata, jednak nie przekraczając maksymalnego czasu trwania całego leczenia, tj. 5 lat. Spośród 243 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do grupy otrzymującej glatirameru octan, 198 kontynuowało leczenie glatirameru octanem w otwartej fazie badania. Spośród 238 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo, 211 włączono do leczenia glatirameru octanem w otwartej fazie.

W okresie badania prowadzonego pod kontrolą placebo, który trwał do trzech lat, stosowanie glatirameru octanu opóźniało postęp choroby od pierwszego epizodu klinicznego do wystąpienia

klinicznie jawnego stwardnienia rozsianego (CDMS) według kryteriów Posera w statystycznie znamienne i klinicznie znaczący sposób, odpowiadający obniżeniu ryzyka o 45% (współczynnik ryzyka = 0,55; 95% przedział ufności [CI] [0,40; 0,77], wartość $p=0,0005$). Odsetek pacjentów, u których rozwinęło się CDMS wynosił 43% dla grupy placebo i 25% dla pacjentów otrzymujących glatirameru octan.

Korzystny wpływ leczenia glatirameru octanem w porównaniu z placebo wykazano również w dwóch drugorzędowych punktach końcowych opartych na wynikach MRI (liczba nowych zmian T2-zależnych i objętość zmian T2-zależnych).

Analizy *post-hoc* w podgrupach przeprowadzono u pacjentów z różną charakterystyką początkową w celu określenia populacji o dużym ryzyku wystąpienia drugiego rzutu. W przypadku pacjentów, u których w początkowym badaniu MRI stwierdzono obecność przynajmniej jednej zmiany T1- zależnej ulegającej wzmocnieniu gadolinem i 9 lub więcej zmian T2-zależnych, rozwój CDMS potwierdzono u 50% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących glatirameru octan w ciągu 2,4 lat. W przypadku pacjentów, u których początkowo wykryto obecność 9 lub więcej zmian T2-zależnych, rozwój CDMS potwierdzono u 45% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 26% pacjentów przyjmujących glatirameru octan w ciągu 2,4 lat. Niemniej jednak wpływ wczesnego leczenia glatirameru octanem na rozwój choroby w perspektywie długookresowej nie jest znany nawet w opisanych podgrupach wysokiego ryzyka, ponieważ badanie było głównie ukierunkowane na ocenę czasu po jakim wystąpił drugi rzut choroby. W każdym razie, podjęcie leczenia należy rozważyć jedynie u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka.

Efekt zaobserwowany w fazie kontrolowanej placebo utrzymywał się również w okresie długoterminowej obserwacji trwającej do 5 lat. Czas progresji od pierwszego zdarzenia klinicznego do CDMS był dłuższy w przypadku wcześniejszego leczenia glatirameru octanem w porównaniu z leczeniem opóźnionym, co pokazuje 41% zmniejszenie ryzyka w związku z leczeniem wcześniejszym w porównaniu z późniejszym (współczynnik ryzyka: 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], wartość $p = 0,0005$). Odsetek pacjentów z progresją choroby w grupie opóźnionego rozpoczęcia leczenia był większy (49,6%), w porównaniu z pacjentami z grupy wcześniejszego rozpoczęcia leczenia (32,9%).

W ciągu całego okresu badania odnotowano stałą przewagę wczesnego leczenia w porównaniu z leczeniem opóźnionym w odniesieniu do rocznej liczby zmian: nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 54%; $p<0,0001$), nowych zmian w obrazach T2-zależnych (zmniejszenie o 42%, $p<0,0001$) oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych (zmniejszenie o 52%, $p<0,0001$). Obserwowano również korzystniejsze działanie wczesnego leczenia w porównaniu z leczeniem opóźnionym, polegające na zmniejszeniu całkowitej liczby nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 46%; $p=0,001$), objętości nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (średnia różnica -0,06 ml; $p<0,001$), a także łącznej liczby nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych (zmniejszenie o 46%, $p<0,001$) w ciągu całego okresu badania.

W okresie 5 lat nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy kohortami z wczesnym i opóźnionym rozpoczęciem leczenia, pod względem zarówno objętości zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych, jak i zaniku mózgu. Niemniej jednak, analiza zmian zanikowych mózgu ze wstawieniem ostatnio obserwowanej wartości (z uwzględnieniem ekspozycji na leczenie) wykazała spadek przewagi wczesnego leczenia glatirameru octanem (średnia różnica zmiany procentowej w objętości mózgu wynosiła 0,28%; $p=0,0209$).

Remurel jest hybrydowym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są w wykazie produktów MRI, pod adresem: <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi octanu glatirameru u ludzi. Dane z badań *in vitro* oraz ograniczone dane z badań z udziałem zdrowych ochotników wskazują na to, że po podaniu glatirameru octanu podskórnie substancja czynna jest szybko wchłaniana, a duża część dawki jest szybko rozkładana do mniejszych fragmentów już w tkance podskórnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisywanym w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ze względu na brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u ludzi, nie można ustalić stosunku marginesów bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi, w odniesieniu do zwierząt.

Odkładanie się kompleksów immunologicznych opisano u niewielkiej liczby szczurów i małą leczonego co najmniej 6 miesięcy. W trwającym 2 lata badaniu na szczurach, nie obserwowano odkładania się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych.

Zanotowano występowanie anafilaksji po podaniu produktu zwierzętom uczulonym (świnkom morskim lub myszom). Znaczenie tego faktu u ludzi nie jest znane.

Działanie toksyczne w miejscu podania było często stwierdzane po wielokrotnym podawaniu produktu zwierzętom.

U szczurów obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa urodzonego przez matki leczone, podczas ciąży i podczas laktacji, dawkami podskórnymi ≥ 6 mg/kg mc. na dobę (2,83-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka dla dorosłego o masie ciała 60 kg w mg/m²) w porównaniu do kontroli. Nie zaobserwowano żadnych innych znaczących skutków dla wzrostu i rozwoju behawioralnego potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Jeśli nie ma możliwości przechowywania ampułko-strzykawek w lodówce, jednorazowo można je przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C do 1 miesiąca.

Po okresie 1 miesiąca, jeśli ampułko-strzykawki z glatirameru octanem nie zostały zużyte i nadal znajdują się w opakowaniu oryginalnym, należy je przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I z zamocowaną igłą, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, który pełni również funkcję tłoka. Każda ampułko-strzykawka jest umieszczona na tacce z PVC, w tekturowym pudełku.

Objętość roztworu w strzykawce wynosi 1 ml.

7 ampułko-strzykawek

28 ampułko-strzykawek

30 ampułko-strzykawek

90 ampułko-strzykawek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23282

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-06-27

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-02-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2024