

ЦЕНТРАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

20160170

Разрешение № В61МММР-59531

13-07-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремурел 20 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
 Remurel 20 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка (1 ml) от инжекционния разтвор съдържа 20 mg глатирамеров ацетат* (glatiramer acetate), еквивалентни на 18 mg глатирамер база.

* 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 от 5 000 - 9 000 далтона. Поради сложността на състава му няма специфичен полипептид, по който да може да бъде напълно характеризиран, включително аминокиселинната последователност, въпреки че крайният състав на глатирамеровия ацетат не е напълно произволен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен до бледожълт/кафеникав разтвор без видими частици.
 Инжекционният разтвор има pH от 5.5 - 7.0 и осмоларитет от около 265 mosmol/L.

4 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Глатирамеров ацетат не е показан при първично или вторично прогресираща МС.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Започването на лечение с Ремурел трябва да става под наблюдението на невролог или лекар с опит в лечението на МС.

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни е 20 mg глатирамеров ацетат (една предварително напълнена спринцовка), приложени под формата на подкожна инжекция веднъж дневно.

Към настоящия момент не е известно колко дълго трябва да бъде лекуван пациентът.



Решението за провеждане на продължително лечение трябва да се вземе от лекуващия лекар за всеки отделен случай.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на глатирамер ацетат при деца и юноши не е установена.

В лимитирани публикувани данни обаче е направено предположението, че профилът на безопасност при юноши на възраст от 12 до 18 години, получаващи глатирамеров ацетат 20 mg подкожно всеки ден, е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

Няма достатъчно налична информация за употребата на глатирамеров ацетат при деца под 12-годишна възраст, за да се направят препоръки за неговото използване. Поради това, глатирамеров ацетат не трябва да се използва при тази популация.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Глатирамеровият ацетат не е бил специфично проучван при хора в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Глатирамеровият ацетат не е бил специфично проучван при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Глатирамеров ацетат е за подкожно приложение.

Пациентите трябва да бъдат обучени в техниките за самоинжектиране и да бъдат наблюдавани от здравен специалист по време на първото самоинжектиране и 30 минути след това.

Трябва да бъде избрано различно място за всяко инжектиране, като по този начин ще се намалят шансовете за всякакво дразнене или болка на мястото на инжектиране. Местата за самоинжектиране включват корема, ръцете (мишниците), хълбоците и бедрата.

Налично е инжекционно устройство Autoхop, в случай, че пациентите искат да направят инжекцията си с инжекционно устройство. Autoхop е автоинжектор, който трябва да се използва с предварително напълнени спринцовки Ремурел 20 mg и не е тестван с други предварително напълнени спринцовки. Autoхop трябва да се използва съгласно препоръките в информацията, предоставена от производителя на инжекционното устройство.

4.3 Противопоказания

Глатирамеровият ацетат е противопоказан при следните състояния:

- Свръхчувствителност към активното вещество (глатирамеров ацетат) или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.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.

Лекуващият лекар трябва да обясни на пациента, че в рамките на минути след инжектирането на глатирамеровия ацетат може да се появи реакция, свързана с поне един от следните симптоми: вазодилатация (зачервяване), болка в гръдния кош, диспнея, сърцебиене или



тахикардия (виж точка 4.8). По-голямата част от тези симптоми са краткотрайни и отзвучават спонтанно без никакви последици. В случай на поява на тежка нежелана лекарствена реакция, пациентът трябва незабавно да спре лечението с глатирамеров ацетат и да се свърже със своя лекар или който и да е друг лекар по спешна медицина. Симптоматично лечение може да бъде започнато по преценка на лекаря.

Няма основания да се предполага, че някои специфични групи пациенти са изложени на особен риск от такива реакции. Независимо от това, трябва да се подхожда с внимание, когато глатирамеров ацетат се прилага на пациенти с вече съществуващи сърдечни заболявания. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани по време на лечението.

Конвулсии и/или анафилактични или алергични реакции са съобщавани рядко.

Сериозни реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазъм, анафилаксия или уртикария) могат да се появят рядко. Ако реакциите са тежки, трябва да се започне подходящо лечение и прилагането на глатирамеров ацетат трябва да се прекрати.

Реактивни антитела срещу глатирамеров ацетат са открити в серуми на пациенти по време на ежедневно продължително лечение с глатирамеров ацетат. Максимални нива се постигат след средна продължителност на лечението от 3-4 месеца, а след това намалят и се стабилизират на ниво, малко по-високо от изходното ниво.

Няма доказателства, които предполагат, че тези реактивни антитела срещу глатирамеров ацетат са неутрализиращи или че има вероятност тяхното образуване да повлияе клиничната ефикасност на глатирамеровия ацетат.

При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се контролира бъбречна функция по време на лечението им с глатирамеров ацетат. Въпреки че няма доказателства за отлагане на имунни комплекси в гломерулите на пациенти, тази възможност не може да бъде изключена.

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

Взаимодействия между глатирамеров ацетат и други лекарствени продукти не са били официално оценени.

Наблюденията от съществуващи клинични изпитвания и опита след пускането на пазара не предполагат никакви значими взаимодействия на глатирамеров ацетат с терапии, често използвани при пациенти с МС, включително и едновременно прилагане на кортикостероиди в продължение на 28 дни.

In vitro изследвания предполагат, че в кръвта глатирамеровият ацетат е свързан в много висока степен с плазмените протеини, но той не е изместен от и самият той не измества фенилпиперидин



карбамазепин. Независимо от това, тъй като глатирамеровият ацетат притежава, теоретично, потенциала да повлияе разпределението на свързани с протеините вещества, едновременната употреба на тези лекарствени продукти трябва да се наблюдава 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. 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

Не е известно дали глатирамеров ацетат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове не са наблюдавани значими ефекти върху потомството, с изключение на слабо намаляване на нарастването на телесното тегло при потомството на майки, дозирани по време на бременност и по време на кърмене (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените / кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови / не се приложи терапията с глатирамеров ацетат, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

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

Във всички клинични проучвания, реакциите на мястото на инжектиране са били най-честите нежелани реакции и са били съобщавани от голяма част от пациентите, получаващи глатирамеров ацетат. В контролирани проучвания, процентът на пациентите, съобщаващи тези реакции поне веднъж, е бил по-висок след лечение с глатирамеров ацетат (70%) в сравнение с плацебо инжекции (37%). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на мястото на инжектиране в клинични проучвания и в опита след пускането на пазара са еритема, болка, набъбване в мястото на инжектиране, сърбеж, оток, възпаление, свръхчувствителност и редки случаи на липодистрофия и некроза на кожата.

Реакция, свързана с поне един или с повече от следните симптоми: вазодилатация (зачервяване), болка в гръдния кош, диспнея, палпитации или тахикардия, е описана като незабавна пост-инжекционна реакция (вж. точка 4.4). Тази реакция може да настъпи в рамките на минути след инжектирането на глатирамеров ацетат. Поне един компонент от тази незабавна пост-инжекционна реакция се съобщава най-малко веднъж от 31% от пациентите, получаващи глатирамеров ацетат, в сравнение с 13% от пациентите, получаващи 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 и 509 пациенти на лечение с плацебо, за период до 36 месеца. В три проучвания с пристъпно-ремитентна МС (RRMS), са включени общо 296 пациенти, лекувани с глатирамеров ацетат и 271 пациенти, лекувани с плацебо в продължение на повече от 35 месеца. Четвъртото проучване при пациенти, които са претърпели първи клиничен епизод и са определени като високорискова група за развитие на клинично изявена МС, е включвало 243 пациенти, лекувани с глатирамеров ацетат и 238 пациенти, лекувани с плацебо за период до



36 месеца.

Системо- органичен клас (СОК)	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/100$)	Неизвестни (не може да бъдат определени от наличните данни)
Инфекции и инфекции	Инфекция, грип	Бронхит, гастроентерит, херпес симплекс, среден отит, ринит, зъбен абсцес, вагинална кандидоза*	Абсцес, целулит, фурункулоза, 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, тромбоцитопени я, променена лимфоцитна морфология		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителн ост			
Нарушения на ендокринната система			Гуша, хипертиреозидиз ъм		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, увеличаване на телесното тегло*	Алкохолна непоносимост, подагра, хиперлипидемия , повишено ниво на натрий в кръвта, понижен серумен феритин		
Психични нарушения	Безпокойство*, депресия	Нервност	Необичайни сънища, състояние на обърканост, еуфория, халюцинации, враждебност, мания, разстройство на личността, опит за самоубийство		



Нарушения на нервната система	Главоболие	Дисгеузия, повишен мускулен тонус, мигрена, разстройство на речта, синкоп, тремор*	Синдром на карпалния тунел, когнитивно разстройство, конвулсии, дисграфия, дислексия, дистония, моторна дисфункция, миоклонус, неврит, невромускулна блокада, нистагъм, парализа на перонеалния нерв), ступор, дефекти на зрителното поле		
Нарушения на очите		Диплопия, нарушение на окото*	Катаракта, лезия на корнеята, сухи очи, очна хеморагия, птоза на клепачите, мидриаза, атрофия на зрителния нерв		
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушение на ухото			
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, ларингоспазъм, белодробно нарушение, усещане за задавяне		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*	Аноректално нарушение, констипация, зъбен кариес, диспепсия, дисфагия, незадържане на	Колит, полипи на дебелото черво, ентероколит, еруктации, езофагеална язва,		



		фекалии, повръщане*	периодонтит, хеморагия от ректума, уголемяване на слюнчените жлези		
Хепатобилиарни нарушения		Абнормни резултати на тестовете за чернодробната функция	Холелитиаза, хепатомегалия	Токсичен хепатит, увреждане на черния дроб	Чернодробна недостатъчност **
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*	Екхимози, 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, ретенция на урината	Хематурия, нефролитиаза, нарушение на пикочните пътища, отклонения в урината		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Конгестия на гърдите, еректилна дисфункция, тазов пролапс, приапизъм, нарушения на простатата, абнормна цервикална цитонамазка, нарушения на тестисите, вагинална хеморагия, вулвовагинално нарушение		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, болка в гърдите*, реакции на мястото на инжектиране*§, болка*	Втрисане*, оток на лицето*, атрофия на мястото на инжектиране**, локална реакция*, периферен оток,	Киста, махмурлук, хипотермия, незабавни пост-инжекционни реакции, възпаление,		



		оток, пирексия	некроза на мястото на инжектиране, нарушение на лигавичните повърхности	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Постваксинален синдром	

Повече от 2% (> 2/100) по-висока честота в групата на лечение с глатирамеров ацетат, отколкото в групата на лечение с плацебо. Нежелана реакция без символа представлява разлика от по-малко от или равна на 2%.

** Малко случая са съобщавани за чернодробна трансплантация

§Терминът "Реакции на мястото на инжектиране" (различни видове) включва всички нежелани събития, настъпили на мястото на инжектиране с изключение на атрофия на мястото на инжектиране и некроза на мястото на инжектиране, които са представени отделно в таблицата.

#Включва термини, които се отнасят до локализирана липодистрофия на мястото на инжектиране.

В отбелязано по-горе четвърто изпитване, фазата на отворено лечение следва плацебо-контролирания период (вж. точка 5.1). Не е наблюдава промяна в познатия профил на риска на глатирамеровия ацетат по време на периода на отворено проследяване до 5 години.

Следните нежелани реакции са били докладвани от пациенти с МС, лекувани с глатирамеров ацетат в неконтролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с глатирамеровия ацетат: реакции на свръхчувствителност (включително рядко настъпваща анафилаксия), > 1/10 000, < 1/1 000.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението 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

Съобщени са няколко случая на предозиране с глатирамеров ацетат (до 300 mg глатирамеров ацетат). Тези случаи не са били свързани с каквито и да било нежелани реакции, различни от тези, посочени в точка 4.8.

Терапия

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат проследявани и да се приложи подходяща симптоматична и поддържаща терапия.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имуностимуланти

ATC code: L03AX13

Механизъм на действие

Механизмът, чрез който глатирамеровия ацетат упражнява своите терапевтични ефекти при рецидивиращи форми на MS, не е напълно изяснен, но се предполага, че включва модулация на имунните процеси. Проучвания при животни и пациенти с MS показват, че глатирамеровия ацетат действа върху вродени имунни клетки, включително моноцити, дендритни клетки и В клетки, които от своя страна модулират адаптивни функции на В и Т клетките, предизвиквайки противовъзпалителна и регулаторна цитокинова секреция. Не е известно дали терапевтичният ефект се медира от описаните по-горе клетъчни ефекти, тъй като патофизиологията на MS е само частично разбрана.

Клинична ефикасност и безопасност

RRMS :

Общо 269 пациенти са били лекувани с глатирамеров ацетат в три контролирани проучвания. Първото е двугодишно проучване, включващо 50 пациенти (глатирамеров ацетат n = 25, плацебо n = 25), които са били диагностицирани с пристъпно-ремитентна MS въз основа на приложимите тогава стандартни критерии и които са имали поне два пристъпа на неврологична дисфункция (обостряния) през предходните две години. Във второто проучване са приложени същите критерии за включване и включва 251 пациенти, лекувани в продължение на повече от 35 месеца (глатирамеров ацетат n = 125, плацебо n = 126). Третото проучване е деветмесечно проучване, включващо 239 пациенти (глатирамеров ацетат n = 119, плацебо n = 120), като критериите за включване са сходни с тези при първото и второто проучвания с допълнителен критерий, че пациентите е трябвало да имат поне една усилена с гадолиний лезия по време на скрининг с ЯМР.

В клинични проучвания при пациенти с MS, получаващи глатирамеров ацетат, е наблюдавано значително намаляване на броя на рецидивите в сравнение с плацебо.

В най-голямото контролирано проучване, честотата на рецидивите е намалена с 32% от 1,98 при пациентите на плацебо до 1,34 при пациентите на лечение с глатирамеров ацетат.

Налични са данни за експозиция за повече от дванадесет години при 103 пациенти, лекувани с глатирамеров ацетат.

Глатирамеровият ацетат е показал също благоприятен ефект в сравнение с плацебо върху параметрите на изследването с ЯМР, свързани с пристъпно-ремитентна MS.

Глатирамеров ацетат 20 mg/ml: В контролирано проучване 9001 / 9001E, в което са включени 251 пациенти, които са били проследявани в продължение на 35 месеца (включително сляпо удължаване на фазата 9001E от проучването 9001), кумулативният процент на пациентите, развили тримесечна потвърдена прогресия на инвалидността 29,4% за плацебо и 23,2% за пациентите, лекувани с глатирамеров ацетат (p = 0,199).

Няма доказателства, че лечението с глатирамеров ацетат има ефект върху продължителността или тежестта на пристъпа.

В момента няма доказателства за прилагането на глатирамеров ацетат при пациенти с първично или вторично прогресиращо заболяване.



Единично клинично събитие, показателно за МС:

Проведено е едно плацебо-контролирано проучване, включващо 481 пациенти (глатирамеров ацетат $n = 243$, плацебо $n = 238$) при пациенти с добре дефинирана, единична, унифокална неврологична симптоматика и резултат от ЯМР с висока вероятност за МС (поне две церебрални лезии при Т2 измерване над 6 mm в диаметър). Всяко заболяване, различно от МС, което може да обясни по-добре признаците и симптомите на пациента, е трябвало да бъде изключено.

Плацебо-контролираният период е последван от открито лечение: Пациентите с изяви симптоми на МС или които са били асимптоматични в продължение на три години, което се случи първо, са определени за лечение с лекарства в отворена фаза за допълнителен период от две години, без да се превишава максималната обща продължителност на лечението от 5 години. От 243 пациенти, първоначално рандомизирани да получават глатирамеров ацетат, 198 продължават лечение с глатирамеров ацетат в отворената фаза. От 238 пациенти, първоначално рандомизирани да получават плацебо, 211 са преминали на лечение с глатирамеров ацетат в отворена фаза.

По време на плацебо-контролирания период до три години, глатирамеровият ацетат е забавил прогресията от първото клинично събитие до клинично изявена множествена склероза (CDMS) според критериите на Poser по статистически и клинично значим начин, съответстващ на намаляване на риска с 45% (коефициент на риска = 0,55; 95% ДИ [0,40; 0,77], p -стойност = 0,0005). Процентът на пациентите, които са преминали в CDMS, е бил 43% за групата на плацебо и 25% за групата, лекувана с глатирамеров ацетат.

Благоприятният ефект на лечение с глатирамеров ацетат в сравнение с плацебо също е демонстриран в две вторични крайни точки с ЯМР, т.е. брой нови Т2 лезии и обем на Т2 лезиите.

Проведени са *post-hoc* анализи на подгрупа пациенти с различни изходни характеристики за идентифициране на групата с висок риск за развитие на втори пристъп. За пациенти с поне една усилена с Gd Т1 лезия, доказана с ЯМР, и с 9 или повече Т2 лезии на изходно ниво, преминаването към CDMS е било доказано за 50% от пациентите, получавали плацебо спрямо 28% от пациентите, лекувани с глатирамеров ацетат за 2,4 години. За пациенти с 9 или повече Т2 лезии в началото на проучването, преминаването към CDMS е било доказано за 45% от пациентите, получавали плацебо спрямо 26% от тези, приемали глатирамеров ацетат за 2,4 години. Въздействието на ранното лечение с глатирамеров ацетат върху дългосрочното развитие на заболяването обаче е неизвестно дори и при тези подгрупи с висок риск, тъй като основното предназначение на проучването е оценка на времето до второто събитие. Във всеки случай лечение трябва да се обмисля само за пациенти, класифицирани като високорискови.

Ефектът, показан в плацебо-контролираната фаза, се запазва в дългосрочния период на проследяване до 5 години. Прогресията на времето от първия клиничен случай до CDMS е удължена с по-ранното лечение с глатирамеров ацетат в сравнение със забавеното лечение, което отразява намаление с 41% на риска с по-ранното в сравнение с по-късното лечение (коефициент на риска = 0,59; 95% ДИ [0,44; 0,80], p -стойност = 0,0005). Процентът на лицата в групата с отложено започване на лечението, при които заболяването е напреднало, е по-висок (49,6%), в сравнение с тези в групата с ранно започване на лечението (32,9%).

Последователен ефект в полза на ранното лечение спрямо забавеното лечение във времето е показан за годишния брой лезии през целия период на проучването при нови усилени с Gd Т1 лезии (намалени с 54%; $p < 0,0001$), нови Т2 лезии (намалени с 42%; $p < 0,0001$) и нови Т1 хипоинтензивни лезии (намалени с 52%; $p < 0,0001$). Ефект на намаляване в полза на ранното спрямо забавеното лечение е наблюдаван за общия брой на новите, усилени с Gd Т1 лезии (намалени с 46%; $p = 0,001$), за обема на усилените с Gd Т1 лезии (средно раз



0,06 ml; $p < 0,001$), както и за общия брой на новите T1 хипоинтензивни лезии (намалени с 46%; $p < 0,001$), измерен през целия период на проучването.

Не са наблюдавани значими разлики между кохортите на ранното започване и на забавеното започване за обема на T1 хипоинтензивните лезии или за атрофията на мозъка в продължение на 5 години. Анализ на атрофията на мозъка при последната наблюдавана стойност (коригирана към експозиция на лечението) показва намаление в полза на ранното лечение с глатирамеров ацетат (средната разлика на процентната промяна в обема на мозъка е 0,28%; $p = 0,0209$).

Ремурел е хибриден лекарствен продукт. Подробна информация е представена на интернет страницата <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакоклинични проучвания при пациенти не са били провеждани. *In vitro* данни и ограничени данни от здрави доброволци показват, че при подкожно приложение на глатирамеров ацетат, активното вещество се абсорбира лесно и голяма част от дозата се разгражда бързо на по-малки фрагменти в подкожната тъкан.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност, , отвъд информацията, включена в другите раздели на кратката характеристика на продукта. Поради липсата на данни за фармакокинетиката при хора, границите на експозиция между хората и животните не могат да бъдат установени.

Отлагане на имунния комплекс в гломерулите на бъбрека се съобщава при малък брой плъхове и маймуни, третирани в продължение на поне 6 месеца. В 2-годишно проучване при плъхове, не е наблюдавана индикация за отлагане на имунния комплекс в гломерулите на бъбреците. Съобщава се за анафилаксия след прилагане върху чувствителни 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 наблюдавано леко, но статистически значимо намаляване на нарастването на телесното тегло на потомството, родено на майки, лекувани по време на бременност и по време на кърмене, при подкожни дози $\geq 6 \text{ mg / kg / ден}$ (2,83 пъти максималната препоръчителна дневна доза при възрастен с тегло 60 kg 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



Поради липса на проучвания за несъвместимости 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 да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Ако предварително напълнените спринцовки не могат да се съхраняват в хладилник, те може да се съхраняват при температури между 15°C и 25°C, еднократно, за срок до един месец. След този едномесечен период, ако предварително напълнените спринцовки глатирамеров ацетат не са били използвани и все още са в оригиналните си опаковки, те трябва да бъдат върнати за съхранение в хладилник (2°C до 8°C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Системата за затваряне на опаковката се състои от стъклено тяло на спринцовка с интегрирана игла за еднократна употреба. В тялото на спринцовката е разположена гумена запушалка (бромобутилова, тип 1) за затваряне, която действа като бутало по време на инжектиране. В гумената запушалка е завинтен направляващ лост. Иглата е покрита с предпазна капачка.

Обемът на разтвора в спринцовката е 1,0 ml.

7 предварително напълнени спринцовки

28 предварително напълнени спринцовки

30 предварително напълнени спринцовки

90 (3x30) 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

Per. №: 20160170



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

Дата на първо разрешаване: 25.05.2016

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
26.05.2022 г.

