

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Remurel 20 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută (1 ml) cu soluție injectabilă conține acetat de glatiramer* 20 mg echivalent cu glatiramer bază 18 mg.

* Acetatul de glatiramer este sarea acetat a polipeptidelor sintetice, conținând patru aminoacizi naturali: acidul L-glutamic, L-alanină, L-tirosină și L-lizină, în intervale de fracție molară de 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și, respectiv, 0,300-0,374. Masa moleculară medie a acetatului de glatiramer este în jur de 5000-9000 daltoni. Ca urmare a complexității compoziției, niciun polipeptid specific nu poate fi complet caracterizat, inclusiv în ceea ce privește secvența aminoacizilor, deși compoziția finală a acetatului de glatiramer nu este în totalitate aleatorie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile.

Soluția injectabilă are pH-ul în intervalul 5,5 – 7,0 și osmolaritatea de aproximativ 265 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acetatul de glatiramer este indicat pentru tratamentul formelor recurente ale sclerozei multiple (SM) (vezi pct. 5.1 pentru informații importante referitoare la populația pentru care s-a stabilit eficacitatea).

Acetatul de glatiramer nu este indicat în tratamentul sclerozei multiple progresive primară sau secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu acetat de glatiramer trebuie supravegheată de un medic neurolog sau de un medic cu experiență în tratamentul SM.

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de 20 mg acetat de glatiramer (o seringă preumplută), administrată subcutanat, o dată pe zi.

Până în prezent nu a fost stabilită durata tratamentului.

O decizie privind durata tratamentului trebuie luată de către medicul specialist prin evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acetatului de glatiramer la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Cu toate acestea, datele limitate publicate sugerează că profilul de siguranță la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, care utilizează zilnic 20 mg acetat de glatiramer administrat subcutanat, este similar cu cel observat la adulți.

Nu sunt disponibile suficiente informații privind utilizarea de acetat de glatiramer la copiii cu vârsta sub 12 ani pentru a face recomandări privind utilizarea acestuia. Prin urmare, acetatul de glatiramer nu trebuie utilizat la această categorie de vârstă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu a fost studiată în mod special utilizarea de acetat de glatiramer la vârstnici.

Insuficiență renală

Nu a fost studiată în mod special utilizarea de acetat de glatiramer la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Acetatul de glatiramer este pentru administrare subcutanată.

Pacienții trebuie instruiți asupra tehnicii de auto-injectare și vor fi supravegheați de un cadru medical de specialitate la prima auto-injectare și timp de 30 minute după aceea.

Trebuie ales un loc diferit pentru fiecare injectare, în scopul reducerii posibilității apariției oricărei iritații sau dureri locale. Locurile pentru autoinjectare includ: abdomenul, brațele, șoldurile și coapsele.

În cazul în care pacienții doresc să-și facă injectația cu un dispozitiv de injectare, este disponibil dispozitivul Autoxon. Dispozitivul Autoxon este un autoinjector care se utilizează împreună cu seringile preumplute Remurel și nu a fost testat împreună cu alte seringi preumplute. Dispozitivul Autoxon trebuie utilizat conform recomandărilor din informațiile furnizate de producătorul dispozitivului.

4.3 Contraindicații

Acetatul de glatiramer este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă (glatiramer acetat) sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Acetatul de glatiramer trebuie administrat numai pe cale subcutanată. Acetatul de glatiramer nu trebuie administrat intravascular sau intramuscular.

Medicul curant trebuie să îi explice pacientului că este posibil să apară la câteva minute după injectare o reacție având cel puțin unul dintre următoarele simptome: vasodilație (înroșire a pielii), dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor simptome sunt de scurtă durată și dispar spontan, fără sechele. Dacă apar reacții adverse grave, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu acetat de glatiramer și să contacteze medicul curant sau alt medic de urgență. Poate fi instituit tratament simptomatic după aprecierea medicului.

Nu există date care să sugereze că anumite categorii de pacienți prezintă un risc special pentru acest tip de reacții. Cu toate acestea, acetatul de glatiramer se va administra cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Acești pacienți trebuie să fie supravegheați regulat pe durata tratamentului.

Au fost rareori raportate convulsii și/sau reacții anafilactoide sau alergice.

Pot apărea rareori reacții de hipersensibilitate grave (de exemplu, bronhospasm, anafilaxie sau urticarie). Dacă reacțiile sunt grave, se va institui un tratament adecvat și se va întrerupe administrarea de acetat de glatiramer.

Au fost detectați anticorpi reactivi la acetat de glatiramer în plasma pacienților care au urmat un tratament cronic, zilnic, cu acetat de glatiramer. Valorile maxime au fost atinse după 3-4 luni și, apoi, valorile titrurilor de anticorpi s-au diminuat și s-au stabilizat la o valoare puțin mai mare decât cea de bază.

Nu există date care să sugereze că acești anticorpi reactivi la acetat de glatiramer sunt neutralizanți sau că formarea lor afectează eficacitatea clinică a acetatului de glatiramer.

La pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizată funcția renală pe parcursul tratamentului cu acetat de glatiramer. Cu toate că nu s-a evidențiat depunerea glomerulară a complexelor imune, nu poate fi exclusă această posibilitate.

Au fost observate cazuri rare de leziuni hepatice severe (inclusiv hepatită cu icter, insuficiență hepatică și, în cazuri izolate, transplant de ficat). Leziunile hepatice au apărut de la câteva zile la ani după inițierea tratamentului cu acetat de glatiramer. Majoritatea cazurilor de leziuni hepatice severe s-au rezolvat cu întreruperea tratamentului. În unele cazuri, aceste reacții au apărut în prezența unui consum excesiv de alcool, prezența sau istoricul de leziuni hepatice și utilizarea altor medicamente cu potențial hepatotoxic. Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru semne de leziuni hepatice și instruiți să solicite asistență medicală imediată în caz de simptome de afectare hepatică. În caz de leziuni hepatice semnificative clinic, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acetat de glatiramer.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au evaluat oficial interacțiunile între acetatul de glatiramer și alte medicamente.

Observațiile din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață nu arată nicio interacțiune semnificativă între acetatul de glatiramer și terapiile utilizate frecvent la pacienții cu SM, incluzând utilizarea concomitentă de corticosteroizi până la 28 de zile.

Studiile *in vitro* sugerează că acetatul de glatiramer se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, dar nu este dislocat de pe acestea de către fenitoină sau carbamazepină și nici nu dislocă fenitoina sau carbamazepina de pe proteinele plasmatice. Cu toate acestea, fiindcă acetatul de glatiramer are, teoretic, proprietatea de a modifica distribuția substanțelor legate de proteine, administrarea concomitentă a acestora trebuie monitorizată atent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Datele actuale cu privire la femeile gravide, nu evidențiază o toxicitate malformativă sau feto/neonatală a acetatului de glatiramer. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante. Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea administrării acetatului de glatiramer pe parcursul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul la mamă depășește riscul la făt.

Alăptarea

Proprietățile fizico-chimice și absorbția orală scăzută sugerează că expunerea nou-născuților/sugarilor la acetat de glatiramer prin laptele matern uman este neglijabilă. Un studiu retrospectiv non-intervențional la 60 de sugari alăptați ai mamelor expuse la acetat de glatiramer, comparativ cu 60 de sugari alăptați ai mamelor care nu au fost expuse la nicio terapie de modificare a bolii și date limitate de după punerea pe piață la om nu au arătat efecte negative ale acetatului de glatiramer.

Glatiramer acetat poate fi utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În toate studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse observate și raportate de majoritatea pacienților tratați cu acetat de glatiramer au fost reacțiile locale la locul injectării. În studiile controlate, procentul pacienților care au raportat aceste reacții, cel puțin o dată, a fost mai mare în grupul de tratament cu acetat de glatiramer (70%) față de cel din grupul la care s-a administrat placebo (37%). Cele mai frecvente reacții la locul injectării raportate în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață au fost: eritem, durere, indurație, prurit, edem, inflamație, hipersensibilitate și rar au fost raportate lipodistrofie și necroză a pielii.

Au fost descrise reacții imediate post-injectare care constau în cel puțin unul sau mai multe din următoarele simptome: vasodilatație, dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.4). Acest tip de reacție poate să apară la câteva minute de la injectarea de acetat de glatiramer. Cel puțin unul dintre simptomele acestui tip de reacție a fost raportat cel puțin o dată, la 31% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer, față de 13% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse identificate din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos. Datele din studiile clinice au fost obținute din patru studii clinice pilot, dublu-orb, cu control placebo, care au inclus în total 512 pacienți tratați cu acetat de glatiramer și 509 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de până la 36 luni. Trei studii au fost efectuate pentru indicația de scleroză multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune (SMRR) și au inclus 269 pacienți tratați cu acetat de glatiramer și 271 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de până la 35 luni. Al patrulea studiu a fost efectuat la pacienți care au prezentat un prim episod clinic și au fost considerați ca având risc crescut de apariție a sclerozei multiple clinic definite și a inclus 243 pacienți tratați cu acetat de glatiramer și 238 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de până la 36 luni.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (>1/10)	Frecvente (>1/100 și ≤1/10)	Mai puțin frecvente (>1/1000 și ≤1/100)	Rare (≥1/10,000 și <1/1,000)	„Cu frecvență necunoscută” (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecții, gripă	Bronșită, gastroenterită, herpes simplex, otită medie, rinită, abcese dentare, candidoză vaginală*	Abcese, celulită, furuncule, zona zoster, pielonefrită		

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Tumori benigne cutanate, neoplasm	Cancer cutanat		
Tulburări hematologice și limfatice		Limfadenopatie*	Leucocitoză, leucopenie, splenomegalie, trombocitopenie, morfologie anormală a		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			
Tulburări endocrine			Gușă, hipertiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, creștere în greutate*	Intoleranță la alcool etilic, gută, hiperlipidemie, concentrație crescută de sodiu în sânge, concentrație		
Tulburări psihice	Anxietate*, depresie	Nervozitate	Vise anormale, confuzie, stare euforică, halucinații, ostilitate, manie, tulburări de		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Disgeuzie, hipertonie, migrenă, tulburări de vorbire, sincopă, tremor*	Sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, convulsii, disgrafie, dislexie, distonie, tulburări motorii, mioclonie, nevrită, blocaj neuromuscular, nistagmus, paralizie, pareză a nervului peroneal, stupor, defecte de câmp vizual		
Tulburări oculare		Diplopie, tulburări oculare*	Cataractă, leziune a corneei, xeroftalmie, hemoragie oculară, ptoză palnebrală.		
Tulburări acustice și vestibulare		Tulburări acustice			
Tulburări cardiace		Palpitații*, tahicardie*	Extrasistole, bradicardie sinusală,		

Tulburări vasculare	Vasodilatație*		Varice		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Tuse, rinită sezonieră	Apnee, epistaxis, hiperventilație, laringospasm, afecțiuni pulmonare,		
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Tulburări anorectale, constipație, carii dentare, dispepsie, disfagie, incontinență fecală, vărsături*	Colită, polipi la nivelul colonului, enterocolită, eructație, ulcer esofagian, parodontită, hemoragie rectală		
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcției	Colelitiază, hepatomegalie	Hepatită toxică Leziuni hepatice	Insuficiență hepatică **
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	Echimoze, hiperhidroză, prurit, afecțiuni cutanate*, urticarie	Angioedem, dermatită de contact, eritem nodos, noduli		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, durere de spate*	Durere la nivelul gâtului	Artrită, bursită, durere în flanc, atrofie musculară, osteoartrită		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Micțiune imperioasă, polakiurie, retenție urinară	Hematurie, nefrolitiază, tulburări ale tractului urinar		
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Angorjarea sânilor, disfuncție erectilă, prolaps al organelor pelvine, priapism, afecțiuni ale prostatei, frotiuri cervicale anormale, afecțiuni testiculare, hemoragie vaginală, tulburări vulvo-vaginale		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, durere toracică*, reacții la locul injectării*§, durere*	Frisoane*, edem facial*, atrofie la locul injectării♣, reacții locale*, edem periferic, edem, febră	Chisturi, stare asemănătoare celei de mahmureală, reacție imediată post-injectare, hipotermie, inflamație,		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Sindrom post-vaccinare		

*Incidență mai mare cu peste 2% (>2/100) la grupul tratat cu acetat de glatiramer față de cel la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse fără simbolul * prezintă o diferență de incidență între grupuri mai mică sau egală cu 2%.

** S-au raportat câteva cazuri cu transplant hepatic.

§ Termenul “Reacții la locul injectării” (diferite tipuri) cuprinde toate reacțiile adverse ce apar la locul injectării, cu excepția atrofiei la locul injectării și a necrozei la locul injectării, care sunt prezentate separat în tabel.

♣ Sunt incluși termeni care descriu lipoatrofia localizată la locul injectării.

În cel de-al patrulea studiu menționat mai sus, perioada controlată placebo a fost urmată de o fază de tratament în regim deschis (vezi pct. 5.1). În timpul perioadei de urmărire de până la 5 ani a tratamentului în regim deschis, nu a fost observată nicio modificare a profilului de siguranță al acetatului de glatiramer.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți cu SM tratați cu acetat de glatiramer în cadrul unor studii clinice necontrolate cu comparator și din supravegherea de după punerea pe piață a acetatului de glatiramer: reacții de hipersensibilitate (incluzând anafilaxie, cu frecvență rară (> 1/10000 și < 1/1000).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu acetat de glatiramer (până la 300 mg acetat de glatiramer). Aceste cazuri nu au fost asociate cu alte reacții adverse decât cele menționate la punctul 4.8.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, pacienții vor fi monitorizați și se va institui un tratament adecvat, simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare. Alte imunomodulatoare.

Codul ATC: L03AX13

Mecanismul de acțiune

Mecanismul prin care acetatul de glatiramer exercită efecte terapeutice în formele recurente de SM nu este complet elucidat, dar se presupune că implică modularea proceselor imune. Studiile efectuate la animale și la pacienții cu SM sugerează că acetatul de glatiramer acționează asupra celulelor imune înnăscute, incluzând monocitele, celulele dendritice și celulele B, care, la rândul lor, modulează funcțiile adaptive ale celulelor B și T care induc secreția de citokină antiinflamatorie și reglatoare. Nu se cunoaște dacă efectul terapeutic este mediat de efectele celulare descrise mai sus, deoarece fiziopatologia SM este doar parțial înțeleasă.

Eficacitate clinică și siguranță

SMRR (scleroza multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune):

Un număr de 269 pacienți au fost tratați cu acetat de glatiramer în cadrul a trei studii clinice controlate. Primul studiu a avut o durată de 2 ani și a inclus 50 pacienți (acetat de glatiramer n=25, placebo n=25) diagnosticați cu SMRR conform criteriilor standard aplicabile la acel moment dat și care au avut cel puțin două episoade de disfuncție neurologică (exacerbări) pe parcursul ultimilor doi ani. Al doilea studiu a aplicat aceleași criterii de includere și a inclus 251 pacienți (acetat de glatiramer n=125, placebo n=126) monitorizați pe o perioadă de până la 35 luni. Al treilea studiu a avut o durată de 9 luni și a inclus 239 pacienți (acetat de glatiramer n=119, placebo n=120); criteriile de includere au fost similare celor din primele două studii, cu criteriul suplimentar că pacienții trebuiau să prezinte la examenul RMN cel puțin o leziune evidențiată cu gadolinu (Gd).

În timpul studiilor clinice s-a observat reducerea semnificativă a numărului recăderilor la pacienții cu SM tratați cu acetat de glatiramer, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo.

În cel mai amplu dintre studiile controlate, rata recăderilor a scăzut cu 32%, de la 1,98 în grupul la care s-a administrat placebo la 1,34 în grupul tratat cu acetat de glatiramer.

La 103 pacienți tratați cu acetat de glatiramer durata expunerii a fost de până la 12 ani.

De asemenea, au fost demonstrate efectele favorabile ale acetatului de glatiramer comparativ cu placebo asupra parametrilor RMN relevanți pentru SM care evoluează cu remisiuni și recăderi.

Acetatul de glatiramer 20 mg/ml: În studiul controlat 9001/9001E, în care au fost înrolați 251 de pacienți, care au fost urmăriți timp de până la 35 de luni (incluzând o extensie în fază orb 9001E din studiul 9001), procentul cumulat de pacienți care au dezvoltat progresia incapacității confirmată la 3 luni a fost de 29,4% pentru placebo și 23,2% pentru pacienții tratați cu acetat de glatiramer (p=0,199).

Nu s-a demonstrat dacă tratamentul cu acetat de glatiramer are vreun efect asupra duratei sau severității recăderilor.

În prezent, nu sunt dovezi pentru utilizarea acetatului de glatiramer la pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară sau secundară.

Eveniment clinic unic sugestiv de SM:

Un studiu controlat placebo care a implicat 481 de pacienți (acetat de glatiramer n = 243, placebo n = 238) a fost efectuat la pacienți cu manifestări neurologice unifocale, unice, bine definite și caracteristici RMN foarte sugestive pentru SM (cel puțin două leziuni cerebrale pe RMN cu secvență T2, cu

diametrul mai mare de 6 mm). A fost obligatorie excluderea oricărei alte boli în afară de SM, care ar fi putut să explice semnele și simptomele pacientului.

Perioada controlată placebo a fost urmată de o fază de tratament în regim deschis: pacienții care fie au prezentat simptome de SM, fie au fost asimptomatici timp de trei ani, în funcție de care eveniment s-a petrecut primul, au fost înrolați succesiv în ordinea prezentării în grupul de tratament activ, într-o fază de tratament în regim deschis, pentru o perioadă suplimentară de doi ani, care nu depășește o durată totală maximă a tratamentului de 5 ani. Din cei 243 pacienți randomizați inițial în grupul de tratament cu acetat de glatiramer, 198 au continuat faza de tratament în regim deschis cu acetat de glatiramer. Din cei 238 pacienți randomizați inițial în grupul la care s-a administrat placebo, 211 au trecut la o fază de tratament în regim deschis cu acetat de glatiramer.

În timpul perioadei controlate placebo de până la trei ani, acetatul de glatiramer a întârziat progresia de la primul eveniment clinic la scleroza multiplă clinic definită (SMCD) în conformitate cu criteriile Poser, într-o manieră semnificativă statistic și clinic, corespunzătoare unei reduceri a riscului de 45% (Indice de risc= 0,55; Interval de încredere 95% [0,40, 0,77], valoarea $p=0,0005$). Procentul de pacienți la care s-a înregistrat progresie a bolii la SMCD a fost de 43% în grupul la care s-a administrat placebo și de 25% în grupul de tratament cu acetat de glatiramer.

Efectul favorabil al tratamentului cu acetat de glatiramer față de placebo a fost demonstrat, de asemenea, în două criterii finale de evaluare, secundare, implicând investigația RMN: numărul de leziuni T2 noi și volumul leziunilor T2.

Au fost efectuate analize *post-hoc* la subgrupuri de pacienți cu diferite caracteristici inițiale pentru a identifica populația cu risc crescut de a dezvolta al doilea episod SM. În cazul pacienților la care RMN a detectat în momentul inițial cel puțin o leziune T1 cu evidențiere cu Gd și 9 sau mai multe leziuni T2, progresia la SMCD a fost evidentă în interval de 2,4 ani, pentru 50% dintre pacienții la care s-a administrat placebo față de 28% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer. În cazul pacienților cu 9 sau mai multe leziuni T2 la momentul inițial, a fost evidentă progresia la SMCD în interval de 2,4 ani la 45% dintre pacienții la care s-a administrat placebo față de 26% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer. Cu toate acestea, impactul tratamentului precoce cu acetat de glatiramer asupra evoluției pe termen lung a bolii este necunoscut, chiar și în aceste subgrupuri cu risc crescut, deoarece studiul a fost conceput în principal pentru a evalua perioada de timp până la cel de-al doilea episod SM. În orice caz, tratamentul trebuie luat în considerare numai pentru pacienții considerați cu risc crescut.

Efectul observat în faza de tratament controlată cu placebo a fost susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung de până la 5 ani. Tratamentul cu acetat de glatiramer inițiat precoce, a întârziat progresia de la primul eveniment clinic la scleroza multiplă clinic definită (SMCD), comparativ cu tratamentul inițiat tardiv, cu o reducere corespunzătoare a riscului de 41% (Indice de risc= 0,59; Interval de încredere 95% [0,44, 0,80], valoarea $p=0,0005$). Procentul de pacienți cu progresie a bolii a fost mai mare (49,6%) în grupul cu tratament inițiat tardiv, comparativ cu pacienții din grupul cu tratament inițiat precoce (32,9%).

Un efect considerabil de-a lungul timpului, în favoarea tratamentului inițiat precoce comparativ cu tratamentul inițiat tardiv, a fost demonstrat pentru numărul de leziuni calculat anual de-a lungul întregii perioade a studiului, sub forma de leziuni T1 noi, evidențiate cu Gd (reduc cu 54%; $p<0,0001$), leziuni T2 noi (reduc cu 42%; $p<0,0001$) și leziuni noi T1 hipointense (reduc cu 52%; $p<0,0001$). Un efect de reducere, în favoarea tratamentului inițiat precoce versus tratamentul inițiat tardiv, a fost de asemenea, observat pentru numărul total de leziuni T1 evidențiate cu Gd (reduc cu 46%; $p=0,001$), volumul leziunii T1 evidențiate cu Gd (o diferență medie de -0,06 ml; $p<0,001$), precum și pentru numărul total de leziuni noi T1 hipointense (reduc cu 46%; $p<0,001$), măsurate pe întreaga perioadă de studiu.

Nu au fost observate diferențe semnificative între cohortele la care tratamentul a fost inițiat precoce și cele la care tratamentul a fost inițiat tardiv în ceea ce privește volumul leziunii T1 hipointense sau atrofia cerebrală, de-a lungul unei perioade de 5 ani. Cu toate acestea, analizele asupra atrofiei cerebrale cu privire la ultima valoare observată (ajustată la expunerea la tratament) au arătat o reducere în favoarea tratamentului inițiat precoce cu acetat de glatiramer (diferență medie de modificare procentuală a volumului creierului a fost de 0,28%; $p=0,0209$).

Remurel este un medicament hibrid. Informații detaliate se găsesc pe indexul MRI al produselor; <http://mri.medagencies.org/Human/>.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică la pacienți. Datele *in vitro* și datele limitate obținute de la voluntari sănătoși indică faptul că după administrarea subcutanată a acetatului de glatiramer, substanța activă este absorbită rapid și o mare parte din doză este rapid degradată în fragmente mai mici, chiar la nivelul țesutului subcutanat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice bazate pe studii de siguranță farmacologică, teste de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogenic, toxicitate asupra funcției de reproducere, nu au pus în evidență un risc special pentru om, în afara informațiilor incluse deja în alte capitole ale RCP-ului. Din cauza insuficienței datelor de farmacocinetică la om, nu a putut fi stabilită corespondența dintre expunerea la om față de expunerea la animale.

Depunerea de complexe imune la nivelul glomerulilor renali a fost raportată doar la un număr mic de șobolani și maimuțe cărora li s-a administrat tratament cel puțin 6 luni. Într-un studiu de 2 ani la șobolan nu a fost observat niciun caz de depunere de complexe imune la nivelul glomerulilor renali.

S-a raportat apariția de reacții anafilactice după administrarea la animale sensibilizate (cobai sau șoareci). Nu este cunoscută relevanța acestor date la om.

La animale, reacțiile de toxicitate la locul de injectare după administrări repetate au fost frecvent întâlnite.

La șobolani, o reducere ușoară, dar semnificativă statistic, a creșterii greutatei corporale a puilor născuți de femelele tratate în timpul sarcinii și pe parcursul alăptării, a fost observată la doze subcutanate $\geq 6\text{mg/kg/zi}$ (2,83 ori mai mare decât doza umană maxim recomandată zilnic pentru adult de 60 kg bazat pe mg/m^2) în comparație cu martorul. Nu au fost observate alte efecte semnificative asupra creșterii și asupra dezvoltării comportamentale a puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Manitol (E 421)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A nu se congela.

În cazul în care seringile preumplute nu pot fi păstrate la frigider, acestea pot fi păstrate între 15°C și 25°C, doar o singură dată, timp de maxim o lună.

După această perioadă de o lună, în cazul în care seringile preumplute de acetat de glatiramer nu au fost utilizate și sunt încă în ambalajul original, trebuie depozitate în frigider (2°C până la 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul constă într-o seringă de sticlă de unică folosință, cilindrică, cu ac încorporat. Un dop de cauciuc (de tip I, bromobutilic) este așezat în corpul seringii pentru închidere și acționează ca piston pe parcursul injecției. O tijă manevrabilă este înșurubată în dopul de cauciuc. Acul este acoperit cu un capac protector.

Volumul soluției din seringă este de 1,0 ml.

7 seringi preumplute

28 seringi preumplute

30 seringi preumplute

90 (3 x 30) seringi preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în concordanță cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.

Bd. Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13878/2021/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Iunie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022