

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Remurel 40 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 seringă preumplută (1 ml) soluție injectabilă conține acetat de glatiramer* 40 mg, echivalent cu glatiramer bază 36 mg.

* Acetatul de glatiramer este sarea acetică a polipeptidelor sintetice care conțin patru aminoacizi naturali: L-acid glutamic, L-alanină, L-tirozină și L-lizină cu o fracție molară cuprinsă între 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 și respectiv 0,300-0,374. Greutatea moleculară medie a acetatului de glatiramer este cuprinsă între 5000-9000 daltoni. Din cauza complexității amestecului, niciun polipeptid specific nu poate fi caracterizat complet, inclusiv secvența de aminoacizi, deși compoziția amestecului final de acetat de glatiramer nu este în întregime aleatorie.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede, incoloră până la galben-brun pal, fără particule vizibile.

Soluția injectabilă are pH-ul cuprins în intervalul 5,5 – 7,0 și osmolaritatea de aproximativ 300 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 primare sau secundare.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de 40 mg acetat de glatiramer (o seringă preumplută), administrată ca injecție subcutanată, de trei ori pe săptămână, la intervale de cel puțin 48 de ore.

Până în prezent nu a fost stabilită durata tratamentului.

O decizie privind tratamentul pe termen lung trebuie luată de către medicul specialist individual pentru fiecare pacient.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Utilizarea acetatului de glatiramer nu a fost studiată în mod particular la vârstnici.

Insuficiență renală

Utilizarea acetatului de glatiramer nu a fost studiată în mod particular la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea acetatului de glatiramer la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile suficiente informații privind utilizarea acetatului de glatiramer 40 mg/ml administrat de trei ori pe săptămână, la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani, pentru a face recomandări privind utilizarea acestuia. În consecință, acetatul de glatiramer 40 mg/ml administrat de 3 ori pe săptămână, nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Acetatul de glatiramer este pentru utilizare subcutanată.

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

Trebuie ales un loc diferit pentru fiecare injecție, în scopul reducerii posibilității apariției oricărei iritații sau durere locală. Locurile pentru auto-injecție includ: abdomenul, brațele, șoldurile și coapsele.

Dispozitivul Autoxon este disponibil în cazul în care pacienții doresc să facă injecția cu un dispozitiv de injecție. Dispozitivul Autoxon este un autoinjector care se utilizează cu seringile preumplute cu acetat de glatiramer și nu a fost testat 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 sau la oricare dintre 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 pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Medicul curant trebuie să îi explice pacientului că este posibil să apară la câteva minute după injecție o reacție asociată, având cel puțin unul dintre următoarele simptome: vasodilatație (eritem cutanat), dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor simptome sunt de scurtă durată și dispar spontan, fără nicio consecință. Dacă apare o reacție adversă severă, pacientul trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu acetat de glatiramer și să contacteze medicul curant sau alt medic de medicină de urgență. Poate fi instituit tratament simptomatic după aprecierea medicului.

Nu există dovezi care să sugereze că există un risc special privind aceste reacții la anumite grupe de pacienți. Cu toate acestea, acetatul de glatiramer se va administra cu prudență la pacienți cu boli cardiace preexistente. Acești pacienți trebuie să fie supravegheați regulat pe durata tratamentului.

Au fost raportate rareori convulsii și/sau reacții anafilactoide sau alergice. Pot apărea rareori reacții de hipersensibilitate grave (de exemplu, bronhospasm, anafilaxie sau urticarie). Dacă reacțiile sunt severe, se va institui un tratament adecvat și se va întrerupe administrarea de acetat de glatiramer.

Au fost detectați anticorpi anti-acetat de glatiramer în plasma pacienților care au urmat un tratament cronic zilnic cu acetat de glatiramer. Valorile maxime ale titrurilor de anticorpi au fost atinse după 3-4 luni de tratament și apoi au scăzut și s-au stabilizat la un nivel ușor crescut decât nivelul de bază.

Nu există dovezi care să sugereze că acești anticorpi anti-acetat de glatiramer sunt neutralizanți sau că formarea lor afectează eficacitatea clinică a acetatului de glatiramer.

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

Au fost observate cazuri rare de leziuni hepatice severe (care includ hepatită cu icter, insuficiență hepatică și în cazuri izolate transplant hepatic). Afectarea hepatică a apărut de la câteva zile la câțiva ani după inițierea tratamentului cu acetat de glatiramer. În majoritatea cazurilor afectarea hepatică severă s-a remis odată cu întreruperea tratamentului. În unele cazuri, aceste reacții au apărut în prezența consumului excesiv de alcool, prezența sau antecedentele de leziuni hepatice și utilizarea altor medicamente cu potențial hepatotoxic. Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru semne de afectare hepatică și instruiți să solicite asistență medicală imediată în caz de simptome de afectare hepatică. În caz de afectare hepatică semnificativă clinic trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acetat de glatiramer.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu a fost evaluată în mod oficial interacțiunea între acetatul de glatiramer și alte medicamente. Nu există date disponibile privind interacțiunea cu interferonul beta.

A fost observată incidența crescută a reacțiilor la locul injectării la pacienții tratați concomitent cu acetat de glatiramer și corticosteroizi.

Studiile *in vitro* sugerează că acetatul de glatiramer se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, nefiind deplasat de către, și nedeplasând la rândul său, fenitoina sau carbamazepina, de pe acestea. Cu toate acestea, deoarece acetatul de glatiramer are teoretic capacitatea de a modifica distribuția medicamentelor care se leagă de proteinele plasmatice, utilizarea concomitentă a unor astfel de medicamente trebuie monitorizată cu atenție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele curente privind utilizarea acetatului de glatiramer 20 mg/ml la femeile gravide nu indică toxicitate malformativă sau toxicitate fetală/neonatală. Datele referitoare la utilizarea acetatului de glatiramer 40 mg/ml concordă cu aceste observații. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice semnificative. Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea acetatului de glatiramer pe parcursul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul matern depășește riscul asupra fătului.

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 de mame expuse la acetat de glatiramer, comparativ cu 60 de sugari alăptați de mame care nu au fost expuse la nicio terapie de modificare a bolii precum și datele limitate de după punerea pe piață la om nu au arătat efecte negative ale acetatului de glatiramer.

Remurel 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 medicamentului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea datelor privind siguranța administrării acetatului de glatiramer au fost acumulate din utilizarea acetatului de glatiramer 20 mg/ml administrat sub formă de injecție subcutanată, o dată pe zi. Această secțiune prezintă datele privind siguranța cumulate din patru studii clinice controlate cu placebo efectuate cu acetat de glatiramer 20 mg/ml administrat o dată pe zi și dintr-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat cu acetat de glatiramer 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână. Nu a fost efectuată o comparație directă privind siguranța în cadrul unui studiu clinic, între acetatul de glatiramer 20 mg/ml (administrat zilnic) și acetatul de glatiramer 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână).

Acetat de glatiramer 20 mg/ml (administrat o dată pe zi)

În toate studiile clinice efectuate cu acetat de glatiramer 20 mg/ml, 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 20 mg/ml (70%), față de cel din grupul la care s-a administrat placebo (37%). Cele mai frecvente reacții la locul injectării, care au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/ml, față de cei care au utilizat placebo, au fost: eritem, durere, indurație, prurit, edem, inflamație și hipersensibilitate.

O reacție, asociată cu cel puțin unul sau mai multe din următoarele simptome, a fost descrisă ca reacție imediată post-injecție: vasodilatație (eritem cutanat), dureri toracice, dispnee, palpitații sau tahicardie (vezi pct. 4.4). Această reacție poate să apară în câteva minute de la injectarea acetatului de glatiramer. Cel puțin una din componentele acestei reacții imediate post-injecție a fost raportată cel puțin o dată la 31% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/ml comparativ cu 13% dintre pacienții care au primit 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, controlate cu placebo, care au inclus în total 512 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/ml 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 cu episoade de recădere și episoade de remisiune alternante (SMRR) și au inclus 269 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/zi 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 20 mg/zi 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	Infecție, gripă	Bronșită, gastroenterită, herpes simplex, otită medie, rinită, abces dentar, candidoză vaginală*	Abcese, celulită, furuncule, zona zoster, pielonefrită		

Tumori benigne, maligne și nespecifice (care includ chisturi și polipi)		Tumori benigne cutanate, neoplasm	Cancer cutanat		
Tulburări hematologice și limfatice		Limfadenopatie*	Leucocitoză, leucopenie, splenomegalie, trombocitopenie, morfologie anormală a limfocitelor		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			
Tulburări endocrine			Gușă, hipertiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, creștere în greutate*	Intoleranță la alcool, gută, hiperlipidemie, concentrație de sodiu crescută în sânge, concentrație redusă de feritină serică		
Tulburări psihice	Anxietate*, depresie	Nervozitate	Vise anormale, stare confuzională, dispoziție euforică, halucinații, ostilitate, manie, tulburări de personalitate, tentativă de suicid		
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, mioclonii, nevrită, blocaj neuromuscular, nistagmus, paralizie, pareză a nervului peronier, stupor, defecte de câmp vizual		

Tulburări oculare		Diplopie, tulburări oculare*	Cataractă, leziune a corneei, xeroftalmie, hemoragie oculară, ptoză palpebrală, midriază, atrofie optică		
Tulburări acustice și vestibulare		Afecțiuni ale urechii			
Tulburări cardiace		Palpitații*, tahicardie*	Extrasistole, bradicardie sinusală, tahicardie paroxistică		
Tulburări vasculare	Vasodilatație*		Varice		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Tuse, rinită sezonieră	Apnee, epistaxis, hiperventilație, laringospasm, afecțiuni pulmonare, senzație de sufocare		
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Afecțiuni anorectale, constipație, carii dentare, dispepsie, disfagie, incontinență fecală, vărsături*	Colită, polipi ai colonului, enterocolită, eructații, ulcer esofagian, parodontită, hemoragie rectală, hipertrofie a glandelor salivare		
Tulburări hepato-biliare		Teste ale funcției hepatice modificate	Colelitiază, hepatomegalie	Hepatită toxică Afectare hepatică	Insuficiență hepatică **
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție tranzitorie*	Echimoze, hiperhidroză, prurit, afecțiuni cutanate*, urticarie	Angioedem, dermatită de contact, eritem nodos, noduli subcutanați		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralгии, dureri de spate*	Dureri cervicale	Artrită, bursită, durere în flanc, atrofie musculară, osteoartrită		

Tulburări renale și ale căilor urinare		Micțiuni imperioase, polakiurie, retenție urinară	Hematurie, nefrolitiază, afecțiuni ale tractului urinar, modificări ale urinei		
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânilor			Angorjare a sânilor, disfuncție erectilă, prolaps al organelor pelvine, priapism, afecțiuni ale prostatei, frotiuri cervicale anormale, afecțiuni testiculare, hemoragie vaginală, afecțiuni vulvovaginale		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, durere toracică*, reacții la locul injectării*§, durere*	Frisoane*, edem facial*, atrofie la locul injectării*, reacție locală*, edem periferic, edem, febră	Chisturi, confuzie, hipotermie, reacție imediată post-injectare, inflamație, necroză la locul injectării, afectare a mucoaselor		
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale			Sindrom post-vaccinare		

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

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

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

În al patrulea studiu menționat mai sus, perioada controlată placebo a fost urmată de o fază de tratament în regim deschis. 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 20 mg/ml.

** Au fost raportate câteva cazuri cu transplant hepatic.

Au fost raportate rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) reacții anafilactoide la pacienți cu SM tratați cu acetat de glatiramer în cadrul unor studii clinice necontrolate și din supravegherea de după punerea pe piață a acetatului de glatiramer.

Acetatul de glatiramer 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână)

Siguranța administrării acetatului de glatiramer 40 mg/ml a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 12 luni de tratament, efectuat la pacienți diagnosticați cu

SMRR, care a inclus un total de 943 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml administrat de trei ori pe săptămână și 461 pacienți la care s-a administrat placebo.

În general, reacțiile adverse la medicament observate la pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână, au fost cele deja cunoscute și descrise pentru acetatul de glatiramer 20 mg/ml, administrat zilnic. În particular, reacțiile adverse la locul injectării (RLI) și reacțiile imediate postinjectare (RIPI) au fost raportate cu o frecvență mai mică pentru acetatul de glatiramer 40 mg/ml, administrat de trei ori pe săptămână, decât pentru acetatul de glatiramer 20 mg/ml, administrat zilnic (RLI 35,5% comparativ cu 70%, respectiv RIPI 7,8% comparativ cu 31%).

Reacțiile adverse la locul injectării au fost raportate de către 36% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml, comparativ cu 5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Reacțiile imediate post-injectare au fost raportate de către 8% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml, comparativ cu 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Au fost raportate câteva reacții adverse specifice:

- Răspunsul anafilactic a fost observat rar ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) la pacienți cu SM tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/ml, în cadrul unor studii clinice necontrolate și în urma supravegherii de după punerea pe piață. Acestea au fost raportate de către 0,3% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml (mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$).
- Nu a fost raportată necroză la locul injectării.
- Eritemul cutanat și durerea la nivelul extremităților, reacții care nu au fost descrise pentru acetatul de glatiramer 20 mg/ml, au fost raportate fiecare de către 2,1% dintre pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml (frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$).
- Afectare hepatică indusă de medicament și hepatită toxică au fost raportate fiecare de către un pacient (0,1%) tratat cu acetat de glatiramer 40 mg/ml (mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

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 pct. 4.8.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, pacienții trebuie să fie monitorizați și se va institui un tratament adecvat simptomatic și suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, imunomodulatori, imunostimulatori, codul ATC: L03AX13

Mecanismul de acțiune

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

Siguranță și eficacitate clinică

Scleroză multiplă cu episoade de recădere și episoade de remisiune alternante

Dovezile privind eficacitatea acetatului de glatiramer 40 mg/ml soluție injectabilă, administrat subcutanat de trei ori pe săptămână, în scăderea frecvenței recăderii, derivă dintr-un studiu clinic cu durată de 12 luni, controlat cu placebo.

În studiul clinic pivot, scleroza multiplă cu episoade de recădere și episoade de remisiune alternante, a fost caracterizată fie prin cel puțin o recădere documentată în evidența clinică în ultimele 12 luni, fie prin cel puțin două recăderi documentate în evidența clinică în ultimele 24 de luni, fie printr-o recădere documentată în evidența clinică între ultimele 12 și 24 de luni cu cel puțin o leziune evidențiată prin T1-gadolinu în imagistica cu rezonanță magnetică efectuată în ultimele 12 luni.

Criteriul final de evaluare principal a fost numărul total de recăderi confirmate clinic. Criteriile finale de evaluare secundare, care au implicat imagistica cu rezonanță magnetică (IRM), au inclus numărul cumulativ de leziuni T2 noi/extinse și numărul cumulativ de leziuni evidențiate cu secvențe T1-ponderate, ambele măsurate la 6 și la 12 luni.

Un număr total de 1404 pacienți au fost repartizați aleator, în raport 2:1, pentru a li se administra fie acetat de glatiramer 40 mg/ml (n=943), fie placebo (n=461). Ambele brațe de tratament au fost comparabile în ceea ce privește datele demografice, caracteristicile SM și parametrii IRM de la momentul inițial. Pacienții au avut o medie de 2,0 recăderi în decursul a 2 ani până la evaluarea pentru selecție.

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu acetat de glatiramer 40 mg/ml, de trei ori pe săptămână, au avut o reducere însemnată și semnificativă statistic în cadrul evaluărilor corespunzătoare criteriilor finale de evaluare principale și secundare, fapt concordant cu efectul tratamentului cu acetat de glatiramer 20 mg/ml administrat zilnic.

Următorul tabel prezintă valorile măsurătorilor corespunzătoare criteriilor finale de evaluare principale și secundare pentru populația în intenție-de-tratament:

Criteriu evaluat	Estimării medii ajustate		Valoarea p
	AG (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Rata anuală a recăderilor (RAR)	0,331	0,505	p<0,0001
Diferența riscului absolut* (interval de încredere de 95%)	-0,174 [-0,2841; -0,0639]		
Numărul cumulativ de leziuni T2 noi/extinse la 6 și la 12 luni	3,650	5,592	p<0,0001
Rata frecvenței** (interval de încredere de 95%)	0,653 [0,546; 0,780]		
Numărul cumulativ de leziuni evidențiate cu secvențe T1-ponderate extinse la 6 și la 12 luni	0,905	1,639	p<0,0001
Rata frecvenței**	0,552 [0,436; 0,699]		

(interval de încredere de 95%)		
--------------------------------	--	--

*Diferența riscului absolut este definită ca diferența între RAR medie ajustată, în cazul administrării acetatului de glatiramer 40 mg/ml de 3 ori pe săptămână și RAR medie ajustată în cazul administrării de placebo.

**Rata frecvenței este definită ca raportul dintre rata medie ajustată pentru acetatul de glatiramer 40 mg/ml de 3 ori pe săptămână și rata medie ajustată pentru placebo.

În acest studiu nu s-a efectuat o comparație directă privind eficacitatea și siguranța între acetatul de glatiramer 20 mg/ml (administrat zilnic) și acetatul de glatiramer 40 mg/ml (administrat de trei ori pe săptămână).

Glatiramer acetat 40 mg/ml: Proporția pacienților care au dezvoltat progresia incapacității confirmată la 3 luni (PIC), a fost un rezultat exploratoriu într-un studiu controlat cu placebo timp de 12 luni (GALA). PIC de trei luni a fost experimentat de 3% dintre pacienții tratați cu placebo și, respectiv, 3,5% cu glatiramer acetat (raport proporțional, OR [Î 95%]: 1.182 [0.661, 2.117] ($p = 0.5726$)). Incluzând extinderea studiului deschis (până la 7 ani), timp de până la 6 luni, PIC a fost un obiectiv exploratoriu. Rata de risc (RR) [Î 95%] pentru intenția de a trata cohorta, comparând grupul cu tratamentul timpuriu cu glatiramer acetat cu grupul cu tratamentul întârziat, a fost 0,892 [0,688, 1,157] ($p = 0,3898$).

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

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 non-clinice din studii convenționale 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 lipsei datelor de farmacocinetică la om, nu a putut fi stabilită corespondența dintre expunerea la om și 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 cu durată de 2 ani efectuat 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, după administrări repetate, reacțiile de toxicitate la locul de injectare au fost observate frecvent.

La șobolan, o reducere ușoară, dar statistic semnificativă, a creșterii în greutate corporală a descendenților născuți la grupurile tratate în timpul sarcinii și pe parcursul alăptării a fost observată în doze subcutanate $\geq 6\text{mg/kg/zi}$ (de 2,83 de ori doza maximă recomandată zilnic la un adult de 60 kg bazat pe mg/m^2) în comparație cu controlul. Nu au fost observate alte efecte semnificative asupra creșterii descendenței și dezvoltării comportamentale.

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 (2-8°C). A nu se congela.

Dacă seringile preumplute nu se pot păstra la frigider, ele se pot păstra la temperaturi cuprinse între 15-25°C, o singură dată, până la cel mult o lună.

După această perioadă de o lună, dacă seringile preumplute cu acetat de glatiramer nu au fost utilizate și se află încă în ambalajul original, ele trebuie depozitate la frigider (2-8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul constă dintr-o seringă din sticlă pentru o singură utilizare cu ac încorporat. Un dop din cauciuc (de tip I, bromobutilic) este inclus în corpul seringii pentru închidere și acționează ca un piston în timpul injectării. O tijă manevrabilă este înșurubată în dopul din cauciuc. Acul este acoperit cu un capac protector.

Volumul soluției din seringă este de 1,0 ml.

3 seringi preumplute

12 seringi preumplute

36 (3 x 12) seringi preumplute

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Numai 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

15034/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Februarie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023