

# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

## 1. IME LEKA

REMUREL<sup>®</sup>, 40 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: glatiramer-acetat

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 40 mg glatiramer-acetata\*, što odgovara 36 mg glatiramer baze po napunjenom injekcionom špricu.

\* Glatiramer acetat je acetatna so sintetskih polipeptida, koja sadrži četiri prirodne aminokiseline: L-glutaminska kiselina, L-alanin, L-tirozin i L-lizin, s rasponom molarnih frakcija: 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 i 0.300-0.374, redom. Prosečna molekulska masa glatiramer-acetata je u rasponu 5000-9000 daltona. Nije moguće u potpunosti odrediti redosled aminokiselina u polipeptidnom lancu zbog kompleksnosti strukture, iako završna struktura glatiramer-acetata nije u potpunosti slučajna.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan do žućkasto-braon rastvor bez vidljivih čestica.

Rastvor za injekciju ima pH vrednost u rasponu 5,5-7,0 i osmolarnost od 260-340 mOsmol/L.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Glatiramer-acetat je indikovano za lečenje relapsnih oblika multiple skleroze (MS) (videti odeljak 5.1 za važne informacije o populaciji kod koje je ustanovljena efikasnost).

Glatiramer-acetat nije indikovano kod primarne ili sekundarne progresivne multiple skleroze.

### 4.2. Doziranje i način primene

Uvođenje glatiramer-acetata u terapiju treba da bude pod nadzorom neurologa ili lekara koji ima iskustva u tretmanu multiple skleroze (MS).

#### *Doziranje*

Preporučena doza kod odraslih je 40 mg glatiramer-acetata (jedan napunjeni injekcioni špric) primenjena u vidu supkutane injekcije tri puta nedeljno u razmaku od najmanje 48 sati.

U ovom momentu nije poznato koliko dugo pacijenta treba lečiti.

Odluku o dugotrajnoj terapiji treba da donese lekar koji sprovodi terapiju kod svakog pacijenta pojedinačno.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Glatiramer-acetat nije posebno ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

#### *Stariji pacijenti*

Primena glatiramer-acetata nije posebno ispitivana kod starijih pacijenata.

### *Pedijatrijska populacija*

Nije dokazana bezbednost i efikasnost primene glatiramer-acetata kod dece i adolescenata. Nema dovoljno raspoloživih podataka o primeni glatiramer-acetata, 40 mg/mL, tri puta nedeljno, kod dece mlađe od 18 godina da bi se mogla dati bilo kakva preporuka u vezi sa njegovom upotrebom. Zato se glatiramer-acetat, 40 mg/mL, tri puta nedeljno, ne sme koristiti kod ove populacije.

### *Način primene*

Lek REMUREL je namenjen za supkutanu upotrebu.

Pacijente treba uputiti u tehniku samostalnog davanja injekcije, a medicinski nadzor potreban je kada pacijent po prvi put samostalno sebi daje injekciju, kao i 30 minuta nakon prve primene.

Za svaku injekciju treba odabrati drugo mesto kako bi se smanjila mogućnost bilo kakve iritacije ili bola na mestu injekcije. Injekcije se obično daju u abdomen, ruke, bokove i butine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek REMUREL je kontraindikovano kod sledećih stanja:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Glatiramer-acetat se sme primenjivati samo supkutanom putem. Glatiramer-acetat se ne sme primenjivati intravenski ili intramuskularno.

Nadležni lekar treba da objasni pacijentu da se u roku od nekoliko minuta nakon primene injekcije glatiramer-acetata može javiti reakcija udružena sa najmanje jednim od sledećih simptoma: vazodilatacija (crvenilo praćeno osećajem vrućine), bol u grudima, dispnea, palpitacije ili tahikardija (videti odeljak 4.8). Većina ovih simptoma je kratkotrajna i povlači se spontano bez bilo kakvih posledica. Ukoliko dođe do pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, pacijent mora odmah da prekine terapiju glatiramer-acetatom i kontaktira svog lekara ili hitnu pomoć. Prema proceni lekara, može se započeti simptomatska terapija.

Nema dokaza koji bi ukazivali da bi bilo koja određena grupa pacijenata bila izložena posebnom riziku od ovih reakcija. Bez obzira na to, treba biti oprezan pri primeni glatiramer-acetata kod pacijenata sa postojećim srčanim poremećajima. Ovi pacijenti se moraju redovno pratiti tokom lečenja.

Retko su prijavljene konvulzije i/ili anafilaktoidne ili alergijske reakcije. Ozbiljne reakcije preosetljivosti (npr. bronhospazam, anafilaksa ili urtikarija) mogu retko da se jave. Ako su reakcije teške, treba uvesti odgovarajuću terapiju i prekinuti primenu glatiramer-acetata.

Reaktivna antitela na glatiramer-acetat su otkrivena u serumu pacijenata tokom svakodnevne hronične primene glatiramer-acetata. Maksimalni nivoi su postizani nakon prosečnog trajanja terapije od 3 do 4 meseca, a zatim su se smanjivali i stabilizovali na nivou koji je bio nešto viši od početnog.

Nema dokaza koji bi ukazivali da ova reaktivna antitela na glatiramer-acetat imaju neutrališuće dejstvo ili da njihovo stvaranje utiče na kliničku efikasnost glatiramer-acetata.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, funkciju bubrega treba kontrolisati tokom terapije glatiramer-acetatom. Iako nema dokaza o glomerularnom deponovanju imunskih kompleksa kod pacijenata, ta mogućnost se ne može isključiti.

Zabeleženi su retki slučajevi teškog oštećenja jetre (uključujući hepatitis sa žuticom, insuficijencija jetre i u izolovanim slučajevima i transplantacija jetre). Oštećenje jetre se javljalo nekoliko dana do

nekoliko godina nakon početka terapije glatiramer-acetatom. U većini slučajeva teško oštećenje jetre rešeno je prekidom terapije. U nekim slučajevima, ove reakcije su se javljale u prisustvu prekomerne upotrebe alkohola, postojećeg ili prethodnog oštećenja jetre ili upotrebe drugih potencijalno hepatotoksičnih lekova. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente radi otkrivanja znakova oštećenja jetre i savetovati ih da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave simptoma oštećenja jetre. U slučaju klinički značajnog oštećenja jetre, treba razmotriti prekid primene glatiramer-acetata.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po mL, tj. suštinski je “bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Interakcije između glatiramer-acetata i drugih lekova nisu u potpunosti procenjene.

Nema podataka o interakciji sa interferonom beta.

Povećanje učestalosti reakcija na mestu primene injekcije zabeleženo je kod pacijenata koji su istovremeno sa glatiramer-acetatom uzimali kortikosteroide.

*In vitro* studije pokazuju da se glatiramer-acetat u krvi snažno vezuje za proteine plazme i da ga iz te veze ne istiskuju fenitoin ili karbamazepin, niti glatiramer-acetat istiskuje njih. Ipak, teorijski, zbog potencijala glatiramer-acetata da utiče na distribuciju supstanci vezanih za proteine, istovremena upotreba ovih lekova se mora pažljivo pratiti.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

U studijama na životinjama nije pokazana reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trenutni podaci o primeni glatiramer-acetata 20 mg/mL kod trudnica ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Podaci o primeni glatiramer-acetata 40 mg/mL su konzistentni sa tim saznanjima. Do danas nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci. Kao mera predostrožnosti, preporučuje se izbegavanje primene glatiramer-acetata u trudnoći, osim u slučaju kada korist za majku prevazilazi rizik za plod.

##### *Dojenje*

Fizičko-hemijske osobine i nizak stepen resorpcije leka nakon oralne primene ukazuju da je uticaj glatiramer-acetata na novorođenčad/odojčad putem majčinog mleka zanemarljiv. Ne-intervencijska retrospektivna studija na 60 odojčadi dojenih od strane majki koje su bile izložene glatiramer-acetatu u poređenju sa 60 odojčadi dojenih od strane majki koje nisu bile izložene nijednom leku za modifikovanje toka bolesti i ograničeni post-marketinški podaci na ljudima nisu pokazali štetan uticaj glatiramer-acetata.

Lek REMUREL se može koristiti tokom dojenja.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Većina podataka o bezbednosti primene glatiramer-acetata prikupljena je za glatiramer-acetat 20 mg/mL koji se primenjuje u vidu supkutane injekcije jednom na dan. U ovom odeljku su prikazani kumulativni podaci o bezbednosti primene iz četiri placebo kontrolisane studije glatiramer-acetata 20 mg/mL koji je primenjivan jednom na dan i jedne placebo kontrolisane studije glatiramer-acetata 40 mg/mL koji je primenjivan tri puta nedeljno.

Direktno poređenje bezbednosti primene glatiramer-acetata od 20 mg/mL (primenjivanog svakodnevno) i 40 mg/mL (primenjivanog tri puta nedeljno) nije sprovedeno u istoj studiji.

### Glatiramer-acetat 20mg/mL (primenjivan jednom na dan)

U svim kliničkim studijama glatiramer-acetata 20 mg/mL, reakcije na mestu injekcije bile su najčešće neželjene reakcije i prijavila ih je većina pacijenata koji su primali glatiramer-acetat. U kontrolisanim studijama, srazmeran deo pacijenata koji su najmanje jednom prijavili te reakcije bio je veći kod onih koji su primali glatiramer-acetat 20 mg/mL (70%), nego kod onih koji su primali injekcije placebo (37%). Najčešće prijavljivane reakcije na mestu primene injekcije bile su eritem, bol, otvrdnuće na mestu primene, pruritus, edem, zapaljenje i preosetljivost, koje su češće prijavljivane kod pacijenata lečenih glatiramer-acetatom 20 mg/mL u odnosu na placebo.

Reakcija udružena sa najmanje jednim ili više sledećih simptoma: vazodilatacija, bol u grudima, dispnea, palpitacije ili tahikardija, opisana je kao neposredna postinjekciona reakcija. Do te reakcije može doći u roku od nekoliko minuta nakon primene injekcije glatiramer-acetata. Najmanje jedan od simptoma takve neposredne postinjekcione reakcije prijavljen je najmanje jednom od strane 31% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat 20 mg/mL, u poređenju sa 13% pacijenata koji su primali placebo.

Neželjene reakcije, identifikovane u kliničkim studijama i post-marketinškom praćenju, prikazane su u tabeli u nastavku teksta. Podaci iz kliničkih studija su prikupljeni iz 4 pivotalne, dvostruko slepe, placebom kontrolisane kliničke studije na ukupno 512 pacijenata koji su bili na terapiji glatiramer-acetatom 20 mg/dan i 509 pacijenata koji su primali placebo, tokom perioda koji je trajao do 36 meseci. Tri studije relapsno-remitentne MS (RRMS) uključujući ukupno 269 pacijenata lečenih glatiramer-acetatom 20 mg/dan i 271 pacijenata koji su primali placebo, tokom perioda koji je trajao do 35 meseci. Četvrta klinička studija kod pacijenata kod kojih se javila prva klinička epizoda i za koje je utvrđeno da su izloženi visokom riziku za razvoj klinički definitivne MS uključivala je 243 pacijenta koji su lečeni glatiramer-acetatom 20 mg/dan i 238 pacijenata koji su lečeni placebom tokom perioda do 36 meseci.

<b>Klasifikacija sistema organa (SOC)</b>	<b>Veoma često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Povremeno (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>	<b>Retko (≥1/10000 do &lt;1/1000)</b>	<b>Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</b>
Infekcije i infestacije	Infekcija, grip	Bronhitis, gastroenteritis, herpes simpleks, <i>otitis media</i> , rinitis, zubni apscesi, vaginalna kandidijaza*	Apsces, celulitis, furunkul, herpes zoster, pijelonefritis		
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Benigne neoplazme kože, neoplazma	Karcinom kože		

Poremećaji krvi i limfnog sistema		Limfadenopatija *	Leukocitoza, leukopenija, splenomegalija, trombocitopenija, abnormalna morfologija limfocita		
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost			
Endokrini poremećaji			Struma, hipertireoidizam		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija, povećanje telesne mase*	Intolerancija alkohola, giht, hiperlipidemija, povećane koncentracije natrijuma u krvi, snižene koncentracije feritina u serumu		
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost*, depresija	Nervoza	Abnormalni snovi, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, neprijateljsko raspoloženje, manija, poremećaj ličnosti, pokušaj samoubistva		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Disgeuzija, hipertoniya, migrena, poremećaj govora, sinkopa, tremor*	Sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaji, konvulzije, disgrafija, disleksija, distonija, motorna disfunkcija, mioklonus, neuritis, neuromuskularna blokada, nistagmus, paraliza, paraliza peronealnog nerva, stupor, defekt vidnog polja		

Poremećaji oka		Diplopija, poremećaj oka*	Katarakta, lezije rožnjače, suvo oko, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija		
Poremećaji uha i labirinta		Poremećaj uha			
Kardiološki poremećaji		Palpitacije*, tahikardija*	Ekstrasistole, sinusna bradikardija, paroksizmalna tahikardija		
Vaskularni poremećaji	Vazodilatacija*		Varikozne vene		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji	Dispnea *	Kašalj, sezonski rinitis	Apnea, epistaksa, hiperventilacija, laringospazam, plućni poremećaj, osećaj gušenja		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina*	Anorektalni poremećaj, konstipacija, zubni karijes, dispepsija, disfagija, fekalna inkontinencija, povraćanje*	Kolitis, polip kolona, enterokolitis, eruktacija, ezofagealni ulkus, periodontitis, rektalno krvarenje, uvećanje pljuvačnih žlezda		
Hepatobilijarni poremećaji		Poremećaji vrednosti testova funkcije jetre	Holelitijaza, hepatomegalija	Toksični hepatitis, oštećenje jetre	Insuficijencija jetre <sup>#</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip*	Ekhimoze, pojačano znojenje (hiperhidroza), svrab, poremećaj kože*, urtikarija	Angioedem, kontaktni dermatitis, nodozni eritem, nodul (čvor) na koži		

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija, bol u leđima*	Bol u vratu	Artritis, burzitis, bol u kuku, mišićna atrofija, osteoartritis		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Hitnost mokrenja, učestalo mokrenje, retencija urina	Hematurija, nefrolitijaza, poremećaj urinarnog trakta, abnormalnosti urina		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Povećanje dojki, erektilna disfunkcija, karlični prolaps, prijavizam, poremećaj prostate, abnormalni nalaz brisa cerviksa, poremećaj testisa, vaginalno krvarenje, vulovaginalni poremećaj		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija, bol u grudima*, reakcije na mestu primene injekcije*§, bol*	Jeza*, edem lica*, atrofija na mestu primene injekcije*, lokalna reakcija*, periferni edem, edem, pireksija	Ciste, mamurluk, hipotermija, neposredna postinjekciona reakcija, zapaljenje, nekroza na mestu primene injekcije, poremećaji mukoznih membrana		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Postvakcinacijski sindrom		

\* Za više od 2% (>2/100) veća učestalost u grupi koja je primala glatiramer-acetat, nego u grupi koja je primala placebo. Neželjene reakcije bez simbola \* predstavljaju razliku manju ili jednaku 2%.

§ Izraz „reakcije na mestu primene injekcije” (različite vrste) obuhvata sve neželjene događaje na mestu primene injekcije, osim atrofije i nekroze na mestu primene injekcije koje su navedene odvojeno u tabeli.

♣ Uključuje pojmove koji se odnose na lokalizovanu lipoatrofiju na mestima primene injekcije.

# Prijavljeno je nekoliko slučajeva transplantacije jetre.

U četvrtoj studiji koja je gore pomenuta, posle placebom kontrolisanog perioda usledila je otvorena faza terapije. Nisu zabeležene promene poznatog profila rizika glatiramer-acetata 20 mg/mL tokom praćenja otvorene faze u trajanju do 5 godina.

Retke prijave ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) anafilaktoidnih reakcija dobijene su kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji su se lečili glatiramer-acetatom tokom nekontrolisanih kliničkih studija kao i tokom postmarketinškog iskustva sa glatiramer-acetatom.

#### Glatiramer-acetat 40 mg/mL (primenjivan tri puta nedeljno)

Bezbednost primene glatiramer-acetata, 40 mg/mL procenjavana je na osnovu jedne dvostruko slepe, placebom kontrolisane kliničke studije kod pacijenata sa RRMS u kojoj je ukupno 943 pacijenta bilo lečeno glatiramer-acetatom, 40 mg/mL, tri puta nedeljno, a 461 pacijent je primao placebo tokom 12 meseci.

Generalno, po tipu neželjenih reakcija zabeleženih kod pacijenata lečenih glatiramer-acetatom, 40 mg/mL koji je primenjivan tri puta nedeljno su već bile poznate i zabeležene za glatiramer-acetat, 20 mg/mL koji je primenjivan svakodnevno. Posebno su neželjene reakcije na mestu primene i neposredne postinjekcione reakcije bile prijavljene sa manjom učestalošću za glatiramer-acetat, 40 mg/mL koji je primenjivan tri puta nedeljno nego za glatiramer-acetat, 20 mg/mL primenjivan svakodnevno (35,5% u odnosu na 70% za neželjene reakcije na mestu primene injekcije, odnosno 7,8% u odnosu na 31% za neposredne postinjekcione reakcije).

Reakcije na mestu primene prijavilo je 36% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat, 40 mg/mL u poređenju sa 5% onih koji su primali placebo. Neposrednu postinjekcionu reakciju prijavilo je 8% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat, 40 mg/mL u poređenju sa 2% onih koji su primali placebo.

Zabeleženo je nekoliko specifičnih neželjenih reakcija:

- Anafilaktički odgovor bio je retko zapažen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) kod pacijenata sa MS lečenih glatiramer-acetatom, 20 mg/mL u nekontrolisanim kliničkim studijama, kao i tokom postmarketinškog iskustva. Prijavilo ga je 0,3% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat, 40 mg/mL (povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).
- Nije prijavljena nekroza na mestu primene injekcije.
- Eritem na koži i bol u ekstremitetima, koji nisu zabeleženi pri primeni glatiramer-acetata, 20 mg/mL, prijavilo je, svaku neželjenu reakciju pojedinačno, 2,1% pacijenata koji su primali glatiramer-acetat, 40 mg/mL (često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).
- Oštećenje jetre izazvano lekom i toksični hepatitis, prijavio je, svaku neželjenu reakciju pojedinačno, po jedan pacijent (0,1%) lečen glatiramer-acetatom, 40 mg/mL (povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu Vojvode  
Stepe 458, 11221 Beograd Republika Srbija



fax: +381 (0)11 39 51 131 website:  
www.alims.gov.rs  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi*

Zabeleženo je nekoliko slučajeva predoziranja glatiramer-acetatom (do 300 mg glatiramer-acetata). Ti slučajevi nisu bili povezani sa bilo kojim drugim neželjenim reakcijama koje već nisu pomenute u odeljku „Neželjena dejstva”.

##### *Terapija predoziranja*

U slučaju predoziranja, pacijente treba pratiti i uvesti odgovarajuću simptomatsku i potpurnu terapiju.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Imunostimulansi; ostali citokini i imunomodulatori

**ATC šifra:** L03AX13

##### Mehanizam dejstva

Mehanizam kojim glatiramer-acetat ostvaruje terapijski efekat u relapsnim formama MS nije potpuno razjašnjen, ali se pretpostavlja da učestvuje u modifikovanju imunskih procesa. Studije na životinjama i pacijentima sa multiplom sklerozom ukazuju da glatiramer-acetat deluje na urođene imunske ćelije, uključujući monocite, dendritske ćelije i B ćelije, koje dalje moduliraju adaptivne funkcije B i T ćelija indukujući sekreciju antiinflamatornih i regulatornih citokina. Nije poznato da li se terapijski efekat ostvaruje opisanim ćelijskim delovanjem zbog toga što je patofiziologija multiple skleroze samo delimično shvaćena.

##### Klinička efikasnost i bezbednost

##### *Relapsno-remitentna multipla skleroza*

Dokazi koji potvrđuju efikasnost glatiramer-acetata, 40 mg/mL koji se primenjuje u vidu supkutanih injekcija tri puta nedeljno u smanjenju učestalosti recidiva izvedeni su iz jedne 12-mesečne, placebo kontrolisane studije.

U pivotalnoj kliničkoj studiji, za relapsno-remitentnu multiplu sklerozu bio je karakterističan najmanje jedan dokumentovan relaps tokom prethodnih 12 meseci ili najmanje dva dokumentovana relapsa tokom prethodna 24 meseca ili jedan dokumentovan relaps u periodu između prethodnih 12 i 24 meseca sa najmanje jednom dokumentovanom lezijom pojačanom gadolinijumom na T1 snimcima magnetne rezonance (MR) napravljenim tokom prethodnih 12 meseci.

Ukupan broj potvrđenih relapsa predstavljao je parametar primarnog ishoda. Sekundarni MR ishodi uključivali su kumulativni broj novih/povećavajućih T2 lezija i kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimcima merenih u 6. i 12. mesecu ispitivanja.

Ukupno 1404 pacijenta je bilo randomizovano u odnosu 2:1 u grupe koje su primale ili glatiramer-acetat, 40 mg/mL (n = 943) ili placebo (n = 461). Obe terapijske grupe bile su uporedive po pitanju početnih demografskih karakteristika, karakteristika MS bolesti i MR parametara. Pacijenti su imali medijanu od 2,0 relapsa za 2 godine pre skrininga.

U poređenju sa placebom, pacijenti lečeni glatiramer-acetatom, 40 mg/mL tri puta nedeljno imali su važna i statistički značajna smanjenja parametara primarnog i sekundarnog ishoda, što je bilo konzistentno sa terapijskim dejstvom glatiramer-acetata, 20 mg/mL koji je primenjivan svakoga dana.

Sledeća tabela pokazuje vrednosti parametara primarnog i sekundarnog ishoda kod ITT populacije (populacija namenjena za lečenje):

Parametar ishoda	Procene prilagođenih srednjih vrednosti		
	Glatiramer-acetat (40 mg/mL) (N = 943)	Placebo (N = 461)	P-vrednost
Godišnja stopa recidiva (engl. <i>annualized relapse</i> )	0,331	0,505	p<0,0001
Razlika u apsolutnom riziku* (95% interval pouzdanosti)	-0,174 [-0,2841 do -0,0639]		
Kumulativan broj novih/povećavajućih T2 lezija u 6. i 12. mesecu	3,650	5,592	p<0,0001
Odnos stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,653 [0,546 do 0,780]		
Kumulativni broj kontrastom pojačanih lezija na T1-snimcima u 6. i 12. mesecu	0,905	1,639	p<0,0001
Odnos stopa** (95% interval pouzdanosti)	0,552 [0,436 do 0,699]		

\*Razlika u apsolutnom riziku definisana je kao razlika između prilagođene srednje vrednosti ARR-a za GA 40 mg tri puta nedeljno i prilagođene srednje vrednosti ARR-a za placebo.

\*\* Odnos stopa definisan je kao odnos prilagođenih srednjih vrednosti stopa GA 40 mg tri puta nedeljno i placeba.

Nije sprovedeno direktno poređenje efikasnosti i bezbednosti primene glatiramer-acetata od 20 mg/mL (primenjivanog svakodnevno) i 40 mg/mL (primenjivanog tri puta nedeljno) u istom ispitivanju.

Glatiramer-acetat 40 mg/mL: Procenat pacijenata sa 3-mesečnom potvrđenom progresijom invaliditeta (engl. *confirmed disability progression*, CDP) bio je istraživački parametar praćenja u 12-mesečnoj placebo-kontrolisanoj studiji (GALA). 3-mesečni CDP je primećen kod 3% pacijenata u grupi koja je primala placebo i 3,5% pacijenata u grupi koja je primala glatiramer-acetat (*odds ratio*, OR [95% CI]: 1,182 [0,661; 2,117] (p=0,5726)). Uključujući otvoreno produženje studije (do 7 godina), vreme do 6-mesečnog CDP-a je bio istraživački parametar praćenja. Hazard ratio (HR) [95% CI] za nameru da se tretira kohortna grupa, poredeći rani početak grupe na glatiramer-acetatu u odnosu na grupu sa kasnijim početkom primene bio je 0,892 [0,688; 1,157] (p=0,3898).

Trenutno nema dokaza koji bi išli u prilog primeni glatiramer-acetata kod pacijenata sa primarnom ili sekundarnom progresivnom bolešću.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod pacijenata. *In vitro* dobijeni podaci i ograničeni podaci dobijeni na zdravim dobrovoljcima ukazuju da se supkutanom primenom glatiramer-acetata, aktivna supstanca brzo resorbuje i da se veliki deo doze brzo razgrađuje na manje fragmente već u potkožnom tkivu.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci ne ukazuju na bilo kakav poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti ili karcinogenosti, osim informacija koje su date u drugim odeljcima *Sažetka karakteristika leka*. Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka kod ljudi, ne mogu se utvrditi granice izloženosti leku između ljudi i životinja.

Taloženje imunskih kompleksa u bubrežnim glomerulama prijavljeno je kod malog broja pacova i majmuna koji su lečeni najmanje 6 meseci. U dvogodišnjoj studiji na pacovima, nije primećeno taloženje imunskog kompleksa u bubrežnim glomerulama.

Prijavljena je anafilaksa posle primene leka na senzibilisanim životinjama (zamorci ili miševi). Značaj tih podataka za ljude nije poznat.

Toksičnost na mestu injekcije je često uočena kod životinja nakon ponovljene primene.

Kod pacova je primećeno manje, ali statistički značajno smanjenje dobijanja na telesnoj masi mladunaca čije su majke bile tretirane tokom trudnoće i laktacije, pri primeni supkutanih doza  $\geq 6$  mg/kg/dnevno (2,83 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odraslu osobu od 60 kg zasnovanu na mg/m<sup>2</sup>) u poređenju sa kontrolnom grupom. Nisu zabeleženi nikakvi drugi značajni efekti na rast i razvoj mladunaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Manitol  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Ukoliko napunjeni injekcioni špric ne može da se čuva u frižideru, u toku roka upotrebe napunjeni injekcioni špric se može čuvati najviše jednom na temperaturi od 15°C do 25°C, najduže mesec dana. Posle perioda od jednog meseca, ukoliko napunjeni injekcioni špricevi nisu korišćeni i ako su još uvek u originalnom pakovanju, moraju se vratiti na čuvanje u frižider (na temperaturi od 2°C do 8°C).

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je jednodozni stakleni špric sa integrisanom iglom za supkutanu primenu, sa štitnikom. Gumeni čep (bromobutil, tip I) se nalazi na vrhu klipa kojim se potiskuje sadržaj iz šprica kroz iglu. Potisni klip je pričvršćen navojem u gumeni čep.

Napunjeni injekcioni špric se pakuje u PVC providni blister (uložak oblika šprica) koji je zatvoren papirnom folijom. Svaki blister sadrži jedan špric u kome se nalazi 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 napunjenih injekcionih špriceva i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Samo za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

ZENTIVA PHARMA D.O.O.,  
Milentija Popovića 5V, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-03590-22-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 22.02.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.08.2023.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2023.