

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remurel, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka (1 ml) roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg glatirameru octanu*, co odpowiada 36 mg glatirameru.

* Glatirameru octan (*Glatirameri acetat*) jest solą octanową syntetycznych polipeptydów zawierających cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozinę oraz L-lizynę w zakresie ułamka molowego wynoszącego odpowiednio 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa glatirameru octanu mieści się w zakresie 5 000-9 000 daltonów. Ze względu na złożoność składu nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego lub brązowego roztwór, bez widocznych cząstek. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 300 mOsmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glatirameru octan jest wskazany do stosowania w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS) (patrz punkt 5.1 w celu uzyskania ważnych informacji dotyczących grup pacjentów, u których skuteczność leczenia została ustalona).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych to 40 mg glatirameru octanu (jedna ampułko-strzykawka) podawane we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu, w odstępie co najmniej 48 godzin pomiędzy podaniami.

Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony.

Decyzję o długotrwałym leczeniu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glatirameru octanu u dzieci i młodzieży nie zostały określone. U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie ma dostępnych wystarczających informacji dotyczących stosowania glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml trzy razy w tygodniu, umożliwiających sformułowanie zaleceń jego stosowania. Dlatego w tej grupie pacjentów nie należy stosować glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml trzy razy w tygodniu.

Sposób podawania

Glatirameru octan podaje się podskórnie.

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Remurel jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Rzadko opisywano drgawki i (lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. Rzadko mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, anafilaksja lub pokrzywka). Jeżeli reakcje są ciężkie, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać stosowanie glatirameru octanu.

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

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

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

Po wprowadzeniu glatirameru octanu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia glatiramerem octanu. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności nadmiernego spożycia alkoholu, istniejącego lub przebytego uszkodzenia wątroby oraz stosowania innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje uszkodzenie wątroby oraz poinstruować pacjenta, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania glatirameru octanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oceniano interakcji glatirameru octanu z innymi produktami leczniczymi.

Brak danych dotyczących interakcji z interferonem beta.

Obserwowano zwiększoną częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów otrzymujących jednocześnie glatirameru octan i kortykosteroidy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Aktualne dane dotyczące stosowania glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml u kobiet w ciąży wskazują, że glatirameru octan nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód lub noworodka. Dane dotyczące stosowania glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml są zgodne z tymi wynikami. Do chwili obecnej nie są dostępne żadne dane epidemiologiczne. Jako środek ostrożności, zalecane jest unikanie stosowania glatirameru octanu podczas ciąży, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Właściwości fizykochemiczne i niewielkie wchłanianie po podaniu doustnym wskazują, że ekspozycja noworodków i (lub) niemowląt na octan glatirameru poprzez mleko kobiece jest nieistotna.

Nieinterwencyjne retrospektywne badanie z udziałem 60 niemowląt karmionych piersią przez matki, które stosowały octan glatirameru, w porównaniu z 60 niemowlętami matek, które nie stosowały żadnej terapii modyfikującej przebieg choroby oraz ograniczone dane u ludzi uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały negatywnego wpływu octanu glatirameru.

Produkt leczniczy Remurel może być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Większość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania glatirameru octanu zgromadzono podczas stosowania glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml podawanego podskórnie raz na dobę. W tym punkcie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania zgromadzone z czterech badań kontrolowanych placebo z zastosowaniem glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml podawanym raz na dobę oraz z jednego badania kontrolowanego placebo z zastosowaniem glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu.

Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania bezpieczeństwa stosowania pomiędzy glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml (podawanym raz na dobę) a glatirameru octanem w dawce 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu) w tym samym badaniu.

Glatirameru octan 20 mg/ml (podawany raz na dobę)

We wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml najczęściej zgłaszanymi przez większość pacjentów obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach kontrolowanych odsetek pacjentów, którzy zgłaszali tego typu reakcje co najmniej raz, był większy w grupie leczonej glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml (70%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (37%). Najczęściej zgłaszanymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, które były zgłaszane z większą częstością w grupie leczonej glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: rumień, ból, stwardnienie tkanki podskórnej, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Reakcja w postaci co najmniej jednego lub więcej z następujących objawów: rozszerzenie naczyń krwionośnych, (uderzenia gorąca), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub tachykardia, została opisana jako natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu (patrz punkt 4.4). Reakcja ta może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu glatirameru octanu. Wystąpienie co najmniej jednego objawu tej natychmiastowej reakcji po wstrzyknięciu zgłaszano co najmniej raz u 31% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w porównaniu z 13% pacjentów otrzymujących placebo.

Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu są przedstawione w tabeli poniżej. Dane pochodzą z czterech podstawowych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z kontrolą placebo, w których brało udział 512 pacjentów leczonych glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml i 509 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 36 miesięcy. Trzy badania w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting MS*, RRMS) obejmowały w sumie 269 pacjentów leczonych glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml i 271 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 35 miesięcy. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy klinicznie jawny epizod choroby i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite MS*, CDMS); obejmowało ono 243 pacjentów leczonych glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml i 238 pacjentów otrzymujących placebo maksymalnie przez 36 miesięcy.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka zwykła <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki podskórnej, czyrak, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Rak skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie węzłów chłonnych*	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, małopłytkowość, nieprawidłowy obraz leukocytów		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			
Zaburzenia endokrynologiczne			Wole, nadczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia (Anoreksja), zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny we krwi		
Zaburzenia psychiczne	Lęk*, depresja	Nerwowość	Nietypowe sny, stany splątania, euforia, omamy,		

			wrogość, mania, zaburzenia osobowości, próby samobójcze		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia ruchowe, mioklonie, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu strzałkowego, osłupienie, ubytek pola widzenia		
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oka*	Zaćma, uszkodzenia rogówki, wrażenie suchego oka, krwawienie w obrębie gałki ocznej, opadanie powieki, rozszerzenie źrenic, zanik nerwu wzrokowego		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenie ucha			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca*, tachykardia (częstoskurcz)*	Skurcze dodatkowe serca, bradykardia zatokowa, napadowa tachykardia		
Zaburzenia naczyńniowe	Rozszerzenie naczyń*		Żylaki		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Kaszel, sezonowy nieżyt nosa	Bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani,		

			zaburzenia płuca, uczucie dławienia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Choroby odbytu i odbytnicy, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z połykaniem, nietrzymanie stolca, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie z cofaniem się treści żołądkowej, owrzodzenie przełyku, zapalenie ożębnej, krwawienie z odbytu, powiększenie ślinianki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby	Toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wylewy krwawe podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skórny		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, ból pleców*	Ból karku	Zapalenie stawów, zapalenie kaletek maziowych, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowe wyniki badań moczu		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Obrzmienie piersi, zaburzenia wzrodu, opadanie narządów miednicy,		

			priapizm, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwawienie z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból*	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, zanik w miejscu wstrzyknięcia*, reakcje miejscowe*, obrzęki obwodowe, obrzęk, gorączka	Torbiel, objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błon śluzowych		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Zespół poszczepienny		

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

** Odnotowano nieliczne przypadki przeszczepu wątroby

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

* Obejmuje określenia związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscach wstrzyknięcia.

W czwartym badaniu wymienionym powyżej, po okresie z kontrolą placebo prowadzono dalsze leczenie metodą jawnej próby. Nie zaobserwowano zmian znanego profilu ryzyka glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml podczas leczenia jawnego trwającego do 5 lat.

Rzadkie przypadki reakcji anafilaktoidalnych ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zostały odebrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych glatirameru octanem w niekontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu glatirameru octanu do obrotu.

Glatirameru octan 40 mg/ml (podawany trzy razy w tygodniu)

Bezpieczeństwo stosowania glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml oceniono na podstawie badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo, w których brało udział ogółem 943 pacjentów z RRMS leczonych glatirameru octanem w dawce 40 mg/ml trzy razy w tygodniu i 461 pacjentów otrzymujących placebo przez 12 miesięcy.

Ogólnie, rodzaj działań niepożądanych leku obserwowanych u pacjentów leczonych glatirameru octanem w dawce 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był podobny do tego już znanego i opisanego dla glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml podawanego raz na dobę. W szczególności, niepożądane reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs) i natychmiastowe reakcje po wstrzyknięciu (ang. *immediate post-injection reactions*, IPIRs) zgłaszano ze zmniejszoną częstością dla glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml podawanego trzy razy w tygodniu, niż w przypadku glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml podawanego raz na dobę (odpowiednio 35,5% w porównaniu do 70% dla ISRs oraz 7,8% w porównaniu do 31% dla IPIRs).

U 36% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w dawce 40 mg/ml zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. U 8% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w dawce 40 mg/ml zgłaszano natychmiastowe reakcje po wstrzyknięciu w porównaniu do 2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Kilka swoistych działań niepożądanych zostało wymienionych poniżej:

- Reakcje anafilaktyczne obserwowano rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml w niekontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. Reakcje te zgłaszano u 0,3% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w dawce 40 mg/ml (niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).
- Nie zgłaszano martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- Rumień skóry i ból w kończynach, nieopisane dla glatirameru octanu w dawce 20 mg/ml, zgłaszano u 2,1% pacjentów otrzymujących glatirameru octan w dawce 40 mg/ml (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- Polekowe uszkodzenie wątroby oraz toksyczne zapalenie wątroby, zostały zgłoszone przez jednego pacjenta (0,1%) otrzymującego glatirameru octan w dawce 40 mg/ml (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Sposób postępowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunostymulujące, kod ATC: L03AX13

Mechanizm działania

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

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Postać rzutowo-reemisyjna stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)

Dowody potwierdzające skuteczność podawania glatirameru octanu w dawce 40 mg/ml we wstrzyknięciu podawanym podskórnie trzy razy w tygodniu w celu zmniejszenia częstości rzutów pochodzą z 12-miesięcznego badania pod kontrolą placebo.

W podstawowym badaniu klinicznym postać rzutowo-reemisyjna stwardnienia rozsianego charakteryzowała się co najmniej jednym udokumentowanym rzutem w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub co najmniej dwoma udokumentowanymi rzutami w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub jednym udokumentowanym rzutem w ciągu ostatnich 12 i 24 miesięcy z co najmniej jedną T1-zależną zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu rezonansu magnetycznego przeprowadzono w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Głównym kryterium oceny było całkowita liczba potwierdzonych rzutów. Drugorzędowe wyniki MRI obejmowały skumulowaną liczbę nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian oraz skumulowaną liczbę zwiększających się zmian w ważonych obrazach T1-zależnych, mierzonych w miesiącach 6 i 12.

Łącznie 1404 pacjentów przydzielono losowo w proporcji 2:1 do grup otrzymujących albo octan glatirameru w dawce 40 mg/ml (n=943) lub placebo (n=461). Obie leczone grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej, cech stwardnienia rozsianego i parametrów MRI. Pacjenci wykazywali medianę 2,0 rzutu w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym.

W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, u pacjentów leczonych glatirameru octanem w dawce 40 mg/ml trzy razy w tygodniu doszło do istotnego i statystycznie znaczącego zmniejszenia pierwotnych i wtórnych punktów końcowych, które są zgodne z efektem leczenia glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml podawanego raz na dobę.

Poniższa tabela przedstawia wartości dla pierwotnych i wtórnych punktów końcowych dla populacji pacjentów zakwalifikowanych do leczenia:

Punkt końcowy	Skorygowane średnie szacunki	Wartość p
----------------------	-------------------------------------	------------------

	Glatirameru octan (40 mg/ml) (N=943)	Placebo (N=461)	
Częstości występowania rzutów choroby w ciągu roku (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Bezwzględna różnica ryzyka* (95% przedziały ufności)	-0,174 [-0,2841 do -0,0639]		
Skumulowana liczba nowych/powiększających się T2-zależnych zmian w miesiącach 6 i 12	3,650	5,592	p<0,0001
Współczynnik częstości** (95% przedziały ufności)	0,653 [0,546 do 0,780]		
Skumulowana liczba wzmocnionych T1-zależnych ważonych obrazów w miesiącach 6 i 12	0,905	1,639	p<0,0001
Współczynnik częstości** (95% przedziały ufności)	0,552 [0,436 do 0,699]		

* Bezwzględna różnica ryzyka jest definiowana jako różnica między skorygowaną średnią ARR glatirameru octanu w dawce 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu a skorygowaną średnią ARR placebo.

** Współczynnik częstości jest definiowany jako stosunek glatirameru octanu w dawce 40 mg podawanego trzy razy w tygodniu do skorygowanych średnich współczynników placebo.

Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania skuteczności stosowania pomiędzy glatirameru octanem w dawce 20 mg/ml (podawanym raz na dobę) a glatirameru octanem w dawce 40 mg/ml (podawanym trzy razy w tygodniu) w tym samym badaniu.

Octan glatirameru 40 mg/ml: odsetek pacjentów z 3-miesięcznym potwierdzonym postępem niesprawności (*ang. confirmed disability progression – CDP*) był badaniem punktem końcowym w 12-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo (GALA). 3-miesięcznego potwierzonego postępu niesprawności (CDP) doświadczyło odpowiednio 3% pacjentów z grupy kontrolnej i 3,5% z grupy leczonej glatiramerem (iloraz szans, OR [przedział ufności =95%]: 1,182 [0,661, 2,117]) (p=0,5726). Łącznie z przedłużoną fazą otwartą badania (do 7 lat), czas do 6-miesięcznego potwierzonego postępu niesprawności (CDP) stanowił badany punkt końcowy. Współczynnik ryzyka (HR) [przedział ufności =95%] dla kohorty z zamiarem leczenia (intent-to-treat) porównując grupę z wcześniej rozpoczętym leczeniem z użyciem glatirameru do grupy z później rozpoczętym leczeniem wynosił 0,892 [0,688, 1,157] (p=0,3898).

Obecnie nie ma danych dotyczących stosowania glatirameru octanu u pacjentów z postacią choroby pierwotnie lub wtórnie postępującą.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, działania

rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisywanym w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ze względu na brak danych o właściwościach farmakokinetycznych u ludzi nie można ustalić stosunku marginesów bezpieczeństwa stosowania produktu po ekspozycji u ludzi i zwierząt.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I z zamocowaną igłą (igła chroniona osłonką), zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, który pełni również funkcję tłoka. Tłok jest wkręcony w gumowy korek. Każda ampułko-strzykawka jest umieszczona na tacce z PVC. Całość w tekturowym pudełku.

Objętość roztworu w strzykawce wynosi 1,0 ml.

3 ampułko-strzykawki
12 ampułko-strzykawk
36 ampułko-strzykawk

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego wykorzystania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z krajowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24402

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2022