

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

REMUREL, 20 mg/ml, раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден милилитар раствор за инјектирање содржи 20 mg глатирамер ацетат еквивалентно на 18 mg глатирамер база во еден наполнет инјекциски шприц.

* Просечната молекуларна тежина на глатирамер ацетат е во опсег од 5000-9000 далтони. Заради комплексноста на составот, не може целосно да се одреди редоследот на аминокисленини но крајниот состав на глатирамер ацетат не е случаен.

За комплетна листа на екипиенси погледнете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц.

Бистар, безбоен до бледо жолто-кафеавкаст раствор без присутни видливи честички. pH вредноста на растворот изнесува 5.5- 7.0 а осмоларноста е околу 265 mOsmol/L.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

REMUREL е индициран за терапија на релапсни форми на мултипла склероза (МС)(видете дел 5.1 за важни информации за популациони групи кај кои е потврдена безбедноста од употреба).

REMUREL не е индициран за третман на примарна или секундарна прогресивна МС.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Започнувањето на третманот со REMUREL треба да биде надгледувано од невролог или лекар со искуство во лекувањето на МС.

Дозирање

Препорачана доза кај возрасни е 20 mg глатирамер ацетат (еден наполнет инјекциски шприц), администриран како субкутана инјекција, еднаш на ден.

До сега, нема податоци колку долго треба да трае лекувањето.

Одлуката за времетраењето на третманот докторот треба да ја донесе за секој пациент индивидуално, во зависност од статусот на болеста.

Деца и адолесценти

Не се спроведени проспективни, рандомизирани, контролирани клинички или фармакокинетски студии кај деца и адолесценти. Ограничените публикуирани податоци укажуваат дека безбедносниот профил кај адолесценти на возраст од 12-18 години кои секој ден примале глатирамер ацетат, субкутано, е сличен со оној на возрасните пациенти. Нема доволно податоци за употреба на глатирамер ацетат кај деца на возраст под 12 години за да се изведат препораки за негова употреба; заради тоа, глатирамер ацетат не треба да се користи кај оваа група на пациенти.

Посебни популации на пациенти

Постари пациенти

Употребата на глатирамер ацетат не е посебно испитана кај постари пациенти.

Пациенти со ренално оштетување

Глатирамер ацетат не е посебно испитан кај пациенти со нарушена функција на бубрезите (видете дел 4.4).



Начин на употреба

REMUREL е за субкутана употреба.

Пациентите треба да се обучат за техниките на самоинјектирање, а медицински надзор е потребен само при само инјектирање на првата доза од лекот и 30 минути после употребата.

Секој ден треба да се користи различно анатомско место на апликација со цел да се избегне иритација или болка на местото на инјектирање. Места за само-инјектирање ги вклучуваат абдоменот, раката, колкот или бедрото.

4.3 Контраиндикации

Глатирамер ацетат е контраиндициран во следните состојби:

- Пречувствителност кон активната супстанција (глатирамер ацетат) или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

REMUREL треба да се аплицира само субкутано. Глатирамер ацетат не треба да се аплицира интравенски или интрамускулно.

Започнувањето на третманот треба да се одвива под надзор на невролог или доктор со искуство во третман на МС.

Докторот што го спроведува третманот треба да му објасни на пациентот дека неколку минути по инјектирањето на глатирамер ацетат може да се јави една од следните реакции: вазодилатација (чувство на топлина), болка во градите, диспнеа, палпитации или тахикардија (видете дел 4.8). Повеќето од овие симптоми се краткотрајни и спонтано се повлекуваат без било какви последици. Во случај на појава на сериозна несакана реакција, пациентот треба веднаш да прекине со употреба на глатирамер ацетат и да го контактира својот доктор или да побара медицинска помош. По проценка на докторот може да се воведи симптоматска терапија.

Нема докази кои би укажале дека постои посебна група на пациенти кои се изложени на посебен ризик од појава на овие реакции. Како и да е, при употреба на глатирамер ацетат кај пациенти со постоечко срцево нарушување треба да се превземат посебни мерки на претпазливост. Овие пациенти треба редовно да се следат за време на третманот.

Ретко се пријавени случаи на конвулзии и/или анафилактоидни или алергиски реакции. Сериозни реакции на преосетливост (пр. бронхоспазам, анафилакса или уртикарија) ретко се јавуваат. Ако овие реакции се тешки, треба да се примени соодветна терапија и да се прекине со употреба на глатирамер ацетат.

Реактивни антитела на глатирамер ацетат се откриени во серумот на болни при хронична, секојдневна употреба на лекот. Максималното ниво било постигнато по просечно времетраење на терапијата од 3 до 4 месеци, а после тоа нивото на антитела се намалило и стабилизирало до малку повисоко од почетната вредност.

Нема податоци кои укажуваат дека реактивните антитела на глатирамер ацетат имаат неутрализирачки ефект или дека нивната појава влијае врз клиничката ефикасност на REMUREL.

Кај лицата со ренално оштетување додека се на терапија со глатирамер ацетат реналната функција треба да се следи. Иако нема докази за гломеруларно таложење на имуни комплекси кај пациентите, овој ризик не може да се исклучи.

Забележани се ретки случаи на тешка повреда на црниот дроб (вклучувајќи хепатитис со жолтица, откажување на црниот дроб и во изолирани случаи трансплантација на црн дроб). Повреда на црниот дроб се случи од денови до години по започнувањето на третманот со REMUREL. Повеќето случаи на тешки повреди на црниот дроб се решени со прекин на третманот. Во некои случаи, овие реакции се случиле во присуство на прекумерна консумација на алкохол, постоечка или историја на повреда на црниот дроб и употреба на други потенцијално хепатотоксични лекови. Пациентите треба редовно да се следат за знаци на хепатална повреда и да се упатат да побараат итна медицинска помош во случај на симптоми на

повреда на црниот дроб. Во случај на клинички значајна повреда на црниот дроб, треба да се размислува за прекин на REMUREL.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се спроведувани официјални испитувања за интеракција со примена на REMUREL во комбинација со други лекови.

Податоците од постоечките клинички студии и постмаркетиншкото искуство не укажуваат на појава на било какви значајни интеракции при ко-администрација на глатирамер ацетат со лековите кои вообичаено се користат за третман на МС, вклучително и истовремена примена на кортикостероиди во период до 28 дена.

Ин витро испитувањата укажуваат дека глатирамер ацетат во крвта во голем процент се врзува за плазматските протеини но фениитоин и карбамазепин не го истиснуваат од нив, ниту пак глатирамер ацетат ги истиснува овие лекови. Земајќи во предвид дека теоретски, глатирамер ацетат поседува потенцијал да влијае врз дистрибуцијата на супстанциите кои се врзуваат за протеините, истовремената употреба со овие лекови треба внимателно да се следи.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Испитувањата спроведени кај животни не покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Моменталните податоци од бремени жени не укажуваат на појава на малформации или фето/неонаталната токсичност на глатирамер ацетат. До денес, нема достапни релевантни епидемиолошки податоци. Како мерка на претпазливост, пожелно е да се избегнува употреба на глатирамер ацетат за време на бременост, освен ако користот од употребата за мајката го надминува ризикот по фетусот.

Доене

Физичко-хемиските својства и ниската орална апсорпција сугерираат дека изложеноста на новороденчиња/доенчиња на глатирамер ацетат преку мајчиното млеко е занемарлива. Неинтервентна ретроспективна студија кај 60 доени доенчиња на мајки изложени на глатирамер ацетат во споредба со 60 доени доенчиња од мајки кои не биле изложени на терапија што ја менува болеста и ограничените пост-маркетиншки податоци за луѓето не покажале негативни ефекти на глатирамер ацетат.

REMUREL може да се користи за време на доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

Не се изведени студии за проценка на ефектот на REMUREL врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани реакции

Во сите клинички студии, реакциите на местото на инјектирање биле најчести несакани реакции и биле пријавувани од најголемиот дел од пациентите кои примале глатирамер ацетат. Во контролираните студии, делот од пациентите кои барем еднаш пријавиле ваква реакција бил поголем кај оние кои примале глатирамер ацетат (70%) споредено со оние кои примиле плацебо инјекција (37%).

Најчесто пријавени реакции на местото на инјектирање, во клиничките студии и постмаркетиншкото искуство биле: еритем, болка, оток, пруритус, едем, воспаление и преосетливост, како и ретка појава на липоатрофија и некроза на кожата.

Реакциите поврзани со барем еден или повеќе од следните симптоми: вазодилатација, болка во градите, диспнеа, палпитации или тахикардија, се опишани како непосредни постинјекциски реакции (видете дел 4.4). Овие реакции може да се јават во период од неколку минути по инјектирањето на глатирамер ацетат. Најмалку една од непосредните постинјекциски реакции барем еднаш биле пријавени кај 31% од пациентите кои примале активна глатирамер ацетат споредено со 13% од пациентите кои примале плацебо.

Сите несакани реакции кои почесто биле регистрирани во групите кои примале глатирамер ацетат во однос на плацебо третирани пациенти се наведени во табелата подолу. Овие податоци се добиени од четири пилот, двојно-слепи, плацебо-контролирани клинички студии во кои биле вклучени 512 пациенти кои примале глатирамер ацетат и 509 пациенти кои примале плацебо, во период од 36 месеци. Во три студии со релапсно-ремитирачка МС (РРМС) биле вклучени вкупно 269 пациенти третирани со глатирамер ацетат и 271 пациент третирани плацебо во период од 35 месеци. Четвртата студија била изведена кај пациенти кои имале прва клиничка епизода и биле високо ризични за развој на јасна мултипла склероза; во студијата биле вклучени 243 пациенти кои примале глатирамер ацетат и 238 кои примале плацебо, во период до 36 месеци.

Класи на органи и системи	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Повремено ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Ретко ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)	не е познато (се процени од податоци)
Инфекции и инфестации	инфекции, инфлуенца	bronхитис гастроентеритис херпес симплекс отитис медиа ринитис апсцес на заб вагинална кандидија*	апсцес целулитис фурункул херпес зостер пиелонефритис		
Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучително цисти и полипи)		бенигна неоплазма на кожата, неоплазма	канцер на кожата		
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		лимфаденопатија*	леукоцитоза, леукопенија, спленомегалија, тромбоцитопенија лимфоцитни морфолошки абнормалности		
Нарушувања на имуниот систем		хиперсензитивност			
Ендокрини нарушувања			хипертироидизам гушавост		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		анорексија зголемена телесна тежина*	неподносливост на алкохол, гихт, хиперлипидемија, зголемени вредности на натриум во крвта, намален серумски		

			феритин		
Психијатриски нарушувања	анксиознос Т* депресија	нервоза	абнормален сон, конфузна состојба, еуфорично расположение, халуцинации, непријателско однесување, манија, нарушување на идентитетот, суицидни обиди		
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	Дисгезија, хипертонија мигрена нарушувања на говорот синкопа тремор*	синдром на карпален тунел когнитивни нарушувања конвулзии дисграфија дислексија дистонија моторна дисфункција миоклонус невритис невромускулна блокада нистагмус парализа парализа на перонеалниот нерв ступор дефекти во визуелното поле		
Нарушувања на окото		диплопија нарушување на окото*	катаракта корнеална лезија суво око очна хеморагија птоза на очниот капак мидријаза оптичка атрофија		
Нарушувања на увото и лабиринтот		нарушувања на увото			
Нарушувања на срцето		палпитации* тахикардија*	екстрасистоли синус брадикардија пароксизмална тахикардија		
Васкуларни нарушувања	вазодилата ција*		Варикозни вени		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	диспнеа*	кашлица сезонски ринитис	апнеа епистакса хипервентилација ларингоспазам		

			нарушување на белите дробови чувство на гушење		
Нарушувања на дигестивниот систем	наузеа*	аноректални нарушувањаконстипација дентален кариес диспепсија дисфагија фекална инконтиненција повраќање*	колитис полипи во колон ентероколитис подригнување езофагеален улцер периодонтитис ректална хеморагија зголемување на плунковите жлезди		
Хепатобилијарни нарушувања		абнормални наоди на хепаталните функционални тестови	холелитијаза хепатомегалија	Токсичен хепатитис, повреда на црниот дроб	Хепатална инсуфициенциј
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво	кожен исип*	екхимоза хиперхидроза пруритус нарушување на кожата* уртикарија	ангиоедем контактен дерматитис еритема нодозум кожни јазолчиња		
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво	артралгија болка во грбот*	болка во вратот	артритис бурзитис болка во препоните мускулна атрофија Остеоартритис		
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Итност за мокрење полакиурија уринарна ретенција	Хематурија нефролитијаза нарушувања на уринарниот систем уринарни абнормалности		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката			зголемени дојки еректилна дисфункција пролапс на карлицата пријапизам нарушувања на простатата абнормален наод на цервикален брис нарушувања на тестисите вагинално		

			крварење вулвовагинални нарушувања		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	астенија градна болка* реакции на местото на инјектирање*§ болка*	морници* едем на лицето* атрофија на местото на инјектирање♣ локална реакција* периферен едем едем пирексија	циста мамурлук хипотермија непосредна постинјектиска реакција воспаление некроза на местото на инјектирање нарушување на мукозните мембрани		
Повреди, труења и процедурални компликации			поствакцинален синдром		

*Повеќе од 2%(>2/100) повисока инциденца на јавување во групата пациенти која примала глатирамер ацетат во споредба со плацебо групата. Несаканите дејства без симболот * претставуваат разлика $\leq 2\%$.

§Терминот “Реакции на местото на инјектирање (различни типови)” ги опфаќа сите несакани ефекти кои се јавиле на местото на инјектирање со исклучок на атрофија и некроза на местото на инјектирање кои се прикажани посебно во табелата погоре.

♣Вклучува термини кои се поврзани со локализирана атрофија на местото на инјектирање.

Пријавени се неколку случаи со трансплантација на црн дроб.

Во четвртата студија наведена погоре плацебо-контролираниот период бил проследен со отворена терапевска фаза (видете дел 5.1). Не биле регистрирани промени во познатиот ризик профил на глатирамер ацетат во текот на отворената фаза од студијата за време на периодот од следење од 5 години.

За време на неконтролираните клинички студии и по пуштањето на лекот во промет кај пациентите со МС третирани со глатирамер ацетат биле регистрирани хиперсензитивни реакции (вклучително ретка појава на анафилакса со фреквенција на јавување од $>1/10000$ - , $<1/1000$ пациенти).

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9. Предозирање

Регистрирани се неколку случаи на предозирање со глатирамер ацетат (дози до 300 mg глатирамер ацетат). Овие случаи не биле пропратени со било какви други несакани реакции од оние кои се наведени во дел 4.8.

Во случај на предозирање, пациентите треба да се следат и да се спроведе соодветна симптоматска и супортивна терапија.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични и имуномодулирачки агенси, други имуностимуланти

АТЦ код: L03AX13

Механизам на дејство

Не е целосно разјаснет механизмот на дејство преку кој глатирамер ацетат ги остварува своите ефекти кај пациентите со МС. Сепак се смета дека своето делување го остварува преку модифицирање на имунолошките процеси за кои се смета дека се одговорни во патогенезата на МС. Оваа хипотеза е поткрепена од наодите од студиите во кои е испитувана патогенезата на експериментален алергиски енцефаломиелитис (ЕАЕ), состојба индуцирана кај поголем број анимални специеси преку имунизација на материјал кој содржел миелин добиен од централниот нервен систем и кој често се користи како експериментален анимален модел на МС. Студиите спроведени кај животни и кај пациенти со МС укажуваат дека по апликацијата, глатирамер ацетат специфичните супресорни Т клетки се индуцират и активираат на периферијата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ремитентна релапсна мултипла склероза (РРМС)

Во три контролирани клинички студии вкупно 269 пациенти биле третирани со глатирамер ацетат.

Првата била две-годишна студија со вклучени 50 пациенти (глатирамер ацетат група n=25, плацебо група n=25) кои биле дијагностицирани со РРМС според апликативни стандардни критериуми и кои имале најмалку два напади на невролошка дисфункција (егзацербација) во текот на претходните две години.

Втората студија ги имала истите инклузиони критериуми а во неа биле вклучени 251 пациент кои биле третирани до 35 месеци (глатирамер ацетат група n=125, плацебо група n=126).

Третата студија била со времетраење од девет месеци и со вклучени 239 пациенти (глатирамер ацетат група n=119, плацебо група n=120) а инклузионите критериуми биле слични како во претходните две студии со еден дополнителен критериум-пациентите да имаат најмалку една гадолиниум-подоброена лезија при МР скринингот.

Во клиничките студии, кај МС пациентите кои примале глатирамер ацетат било регистрирано сигнификантно намалување на бројот на релапси споредено со пациентите од плацебо групите. Во најголемата контролирана студија, стапката на релапси била намалена за 32% од 1.98 со плацебо до 1.34 со глатирамер ацетат. Податоците за експозиција кај 103 пациенти третирани со глатирамер ацетат се достапни за период до 12 години.

Глатирамер ацетат исто така манифестирал корисен ефект во однос на плацебо на МР параметрите кои се релевантни при релапс на ремитентна мултипла склероза.

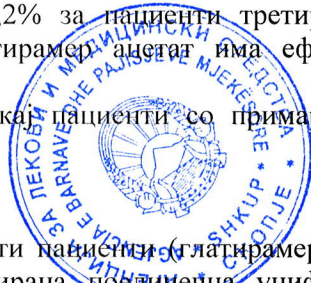
REMUREL 20 mg/mL: во контролираната студија 9001/9001E, во која беа вклучени 251 пациент, кои беа следени до 35 месеци (вклучувајќи слепа фаза продолжување 9001E од студијата 9001), кумулативниот процент на пациенти кои развиле 3 месеци потврдната прогресија на инвалидноста беше 29,4% за плацебо и 23,2% за пациенти третирани со REMUREL (p=0,199). Нема докази дека третманот со глатирамер ацетат има ефект врз времетраењето или тежината на релапсите.

За сега нема податоци за употреба на глатирамер ацетат кај пациенти со примарна или секундарна прогресивна болест.

Поединечен клинички настан кој укажува на МС

Била спроведена клиничка студија со вклучени 481 пациенти (глатирамер ацетат група n=243, плацебо група n=238) кои имале добро дефинирана, поединечна, унифокална, невролошка манифестација и МР наод високо индикативен за МС (најмалку две церебрални лезии на T2-MР наод со дијаметар над 6 mm). притоа, биле исклучени сите други болести (освен МС) кои би можеле да се поврзат со знаците и симптомите кај тие пациенти.

Плацебо контролираниот период бил проследен со отворена фаза од студијата: пациентите со присутни симптоми на МС или кои биле асимптоматски во текот на три години во отворената



фаза биле рандомизирани на активен третман со лекот во додатен период од две години, притоа не надминувајќи го вкупното времетраење од 5 години.

Од 243 пациенти првично рандомизирани на глатирамер ацетат, во отворената фаза од студијата третманот со лекот го продолжиле 198 пациенти.

Од 238-те пациенти првично рандомизирани на плацебо, 211 биле префрлени на третман со глатирамер ацетат во отворената фаза од студијата.

Во текот на плацебо контролираниот период од 3 години, глатирамер ацетат довел до статистички сигнификантно и клинички значајно одложување на прогресијата од првиот клинички настан до клинички дефинирана мултипла склероза согласно Постеровите критериуми, со редукција на ризикот од 45% (однос на ризик=0.55; 95%CI 0.40;0.77, $p=0.0005$). Делот на пациенти кај кои настапила клинички дефинирана мултипла склероза изнесувал 43% од плацебо групата и 25% од глатирамер ацетат групата.

Позитивниот ефект од третманот со глатирамер ацетат во однос на плацебо се манифестирал и во двата секундарни МР параметри, т.е бројот на нови Т2 лезии и волуменот на Т2 лезиите.

За да се идентификува популацијата со висок ризик од развој на секундарни напади била спроведена пост-хок субгрупна анализа кај пациенти со различни базални карактеристики. Кај испитаниците со базален МР наод со најмалку една Т1 Gd-лезија и 9 или повеќе Т2 лезии, по период од 2.4 години конверзија во клинички дефинирана мултипла склероза била евидентна кај 50% од плацебо групата во однос на 28% од глатирамер ацетат групата. Кај испитаниците со 9 или повеќе базални Т2 лезии, по период од 2.4 години конверзија во клинички дефинирана мултипла склероза била регистрирана кај 45% од плацебо групата во однос на 26% од глатирамер ацетат групата. Студијата била главно дизајнирана за процена на времето до вториот настан и заради тоа, не е познато влијанието на раниот третман со глатирамер ацетат врз долготрајната еволуција на болеста кај овие високо ризични подгрупи. Во секој случај, третманот треба да се земе во предвид само кај пациентите класифицирани како високо ризични.

Ефектот регистриран во плацебо-контролираната фаза бил одржан и во долготрајниот период на следење до 5 години. Времето до прогресија од прв клинички настан до клинички дефинирана мултипла склероза согласно било продолжено со раниот третман со глатирамер ацетат споредено со одложениот третман одразувајќи редукција на ризикот од 41% со раниот третман споредено со касниот (однос на ризик=0.59; 95%CI 0.404;0.80, $p=0.0005$). Во групата на испитаници со одложен почеток на третманиот бил регистриран повисок процент на прогресија (49.6%) споредено со испитаниците кои рано го почнале третманот (32.9%).

Конзистентниот ефект во прилог на раниот третман во однос на одложениот со текот на времето се манифестирал и преку годишниот број на лезии во текот на целата студија, кај новите Т1 Gd-лезии (намалување за 54%; $p<0.001$), нови Т2 лезии (намалување за 42%; $p<0.001$) и нови Т1 хипоинтензивни лезии (намалување за 52%; $p<0.001$). Ефектот на намалување во прилог на раната терапија во однос на касната исто така е регистриран и за вкупниот број на нови Т1 Gd-лезии (намалување за 46%; $p<0.001$), Т1 Gd-волумен на лезии (просечна разлика од -0.06 ml; %; $p<0.001$), одредено во текот на целиот период од студијата.

Не биле регистрирани клинички сигнификантни разлики помеѓу групите со ран и касен почеток на третманот во однос на волуменот на хипотензивните Т1 лезии или мозочната атрофија во текот на 5 години. Меѓутоа, анализата на мозочната атрофија регистрирана на крајот (прилагодена за тераписката експозиција) покажала редукција во корист на раната терапија со глатирамер ацетат (просечните разлики на процентуалните промени во мозочниот волумен изнесувале 0.28%; $p=0.0209$).

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Не се спроведени фармакокинетски студии кај пациентите. Податоците од ин витро студиите и ограничените податоци од студиите спроведени кај здрави доброволци укажуваат дека со субкутана апликација на глатирамер ацетат, активната супстанција добро се ресорбира а голем дел од дозата уште во субкутаното ткиво брзо се деградира до помали фрагменти.

5.3 Предклинички податоци за безбедност на лекот

Претклиничките податоци за безбедност не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на податоците од студиите за фармаколошка безбедност, токсичност при апликација на

повеќекратни дози, репродуктивна токсичност, генотоксичност или канцерогеност, надвор од информациите вклучени во другите делови на Збирниот извештај за особините на лекот. Во одсуство на фармакокинетски податоци кај луѓе, не може да се утврдат маргините на експозиција помеѓу луѓе и животни.

Кај мал број на стаорци и мајмуни кои примале глатирамер ацетат во период од најмалку 6 месеци пријавена е појава на таложење на имуни комплекси во гломерулите на бубрезите. Во двегодишна студија спроведена кај стаорци не биле регистрирани депозити на имуни комплекси во гломерулите на бубрезите.

Забележана е анафилакса по апликација кај сензибилизирани животни (заморчиња или глувчиња); не е познато значењето на овие податоци кај хуманат популација.

Најчест наод по апликација на повеќекратни дози глатирамер ацетат кај животни бил токсичност на местото на инјектирање. Кај стаорци, забележано е мало, но статистички значајно намалување на зголемувањето на телесната тежина на потомците родени од дами третирани за време на бременост и во текот на доењето во субкутани дози $\geq 6 \text{ mg/kg/ден}$ ($2,83$ пати повеќе од максималната препорачана дневна доза за 60 kg возрасен човек врз основа на mg/m^2) во споредба со контролната. Не беа забележани други значајни ефекти врз растот на потомството и развојот на однесувањето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екципиенси

- манитол
- вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Поради одсуство на испитувања за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (од 2°C до 8°C).

Да не се замрзнува.

Да се чува во надворешната кутија, за да се заштити од светлина.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

Доколку наполнетите инјекциски шприцеви не може да се чуваат во фрижидер, може да се чуваат на собна температура (од 15°C до 25°C) во период од најмногу еден месец.

По истекот на овој период (1 месец) доколку инјекциските шприцеви со глатирамер ацетат не се искористат и сеуште се во оригиналното пакување мора да се вратат на чување во фрижидер (од 2°C до 8°C).

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Системот на затварање на контејнерот содржи стаклен барел шприц за еднократна употреба со интегрирана игла. Гумениот затворувач (бромобутил, Тип I) е вграден во барелот и делува како клип за време на инјекцијата. Движечка прачка е прицврстена во гумениот затворач. Иглата е заштитена со штитник.

Волуменот на раствор во шприцот е 1.0 ml .

REMUREL е достапен во пакувања со 28 наполнети инјекциски шприца.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго пакување

Лекот е наменет за единечна употреба.

Неупотребениот раствор треба да се отстрани согласно локалните прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА



Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје
Ул.Јордан Мијалков бр.48-1/1-2
1000 Скопје

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
11-3970/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО
25.07.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Септември, 2023



