

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPAXONE® 20 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır dolu enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu enjektör başına 18 mg glatiramer bazına eşdeğer 20 mg glatiramer asetat* içermektedir.

* Glatiramer asetat, ortalama molar fraksiyonu sırasıyla 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 ve 0,300-0,374 olan L-glutamik asit, L-alanin, L-tyrosine ve L-lysine adındaki dört doğal amino asidi içeren sentetik polipeptidlerin asetat tuzudur. Glatiramer asetatın ortalama moleküler ağırlığı 5.000-9.000 Dalton arasındadır. Bileşimsel karmaşıklığı nedeniyle, nihai glatiramer asetat bileşimi tamamen rastgele olmamasına rağmen, amino asit dizisi açısından dahil olmak üzere hiçbir spesifik polipeptit tam olarak karakterize edilemez.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.

Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

Enjeksiyon çözeltisinin pH değeri 5,5-7 ve ozmolaritesi yaklaşık 265 mOsmol/L'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COPAXONE®, multipl sklerozun (MS) tekrarlayan formlarının (RMS – Relapsing Multipl Skleroz) tedavisinde endikedir (İlgili popülasyon üzerinde etkinliğin gösterildiği önemli bilgiler için Bölüm 5.1'e bakınız).

COPAXONE® primer ve sekonder progresif MS'te endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

COPAXONE® tedavisine bir nörolog veya MS tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlanmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde önerilen doz, günde bir defa 20 mg glatiramer asetat ihtiva eden COPAXONE®'un subkütan enjeksiyonudur.

Hastaların ne kadar süre ile tedavi edilmesi gerektiği şu an için bilinmemektedir.



Uzun süreli tedavi hakkındaki karar, tedaviyi yürüten doktor tarafından izlenen hastaya bağlı olarak alınmalıdır.

Uygulama şekli:

COPAXONE® subkütan yolla enjekte edilmelidir.

Hastalar kendi kendine enjeksiyon teknikleri üzerinde eğitilmeli ve ilk kendi kendine enjeksiyon esnasında ve sonrasındaki 30 dakika için sağlık personeli tarafından denetlenmelidirler.

Enjeksiyon için her gün farklı bir bölge seçilmelidir. Böylece enjeksiyon uygulanan bölgede herhangi bir iritasyon veya ağrı oluşma ihtimali azaltılacaktır. Enjeksiyon bölgeleri; karın, kollar, kalçalar ve uyluktur.

Hastalar bir enjeksiyon cihazı ile enjeksiyon yapmak isterse uygun bir enjeksiyon cihazı kullanılabilir. Enjeksiyonu yapmak için COPAXONE® için tasarlanan enjeksiyon cihazı kullanılmak istenir ise, cihaz ile birlikte verilen kullanım kılavuzu dikkatle okunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

COPAXONE® özel olarak renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde glatiramer asetatın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Ancak yayımlanan sınırlı sayıdaki veriler, deri altı yoluyla her gün 20 mg COPAXONE® almakta olan 12 ila 18 yaş arasındaki ergenlerdeki güvenlik profilinin yetişkinlerde görülen ile benzer olduğunu ileri sürmektedir. COPAXONE®'un 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına yönelik herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle COPAXONE® bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

COPAXONE® özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

COPAXONE® glatiramer asetat veya mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

COPAXONE®'un tek tavsiye edilen uygulama yolu subkütandır. İntravenöz veya intramüsküler yollardan uygulanmamalıdır.

Glatiramer asetat enjeksiyon sonrası reaksiyonların yanı sıra anafilaktik reaksiyonlara da neden olabilir (bkz. bölüm 4.8):



Enjeksiyon sonrası reaksiyonlar

Tedaviyi yapan doktor, COPAXONE® enjeksiyonunun ardından bir kaç dakika içinde vazodilatasyon (kızarma), göğüs ağrısı, dispne, palpasyon veya taşikardi gibi reaksiyonlardan en az birinin görülebileceği konusunda hastayı uyarmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu semptomların çoğu kısa sürelidir ve bu durum herhangi bir hasar bırakmadan kendiliğinden geçer. Şiddetli bir advers etki görüldüğünde hasta hemen COPAXONE® tedavisini kesmeli ve kendi doktoru veya herhangi bir doktorla irtibata geçmelidir. Doktorun değerlendirmesine göre semptomatik tedavi uygulanır.

Bu tür reaksiyonlar için özel risk taşıyan hasta gruplarının varlığı hakkında bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, kardiyak rahatsızlıklarla ilgili bir geçmişi olan hastalarda COPAXONE® uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu tür hastalar tedavi boyunca düzenli olarak gözlenmelidir.

Anafilaktik reaksiyonlar

Anafilaktik reaksiyonlar, glatiramer asetatın uygulanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabileceği gibi, tedavinin başlamasından aylar hatta yıllar sonra bile meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8). Ölümcül sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonların bazı belirti ve semptomları enjeksiyon sonrası reaksiyonlarla örtüşebilir.

COPAXONE® tedavisi gören tüm hastalara ve/veya bakıcılara anafilaktik reaksiyonların belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmelidir ve anafilaktik reaksiyon durumunda derhal acil tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Eğer anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, COPAXONE® tedavisi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Glatiramer asetat-reaktif antikorlar, COPAXONE® ile günlük kronik tedavi gören hastaların serumlarında tespit edilmiştir. Antikorların en yüksek seviyeleri, tedavinin ortalama 3-4. aylarında tespit edilmiş olup, bu süreden sonra zamanla azalarak temel değerin biraz üstünde sabitlenmiştir.

Bu zamana kadar elde edilen sonuçlar, glatiramer asetat-reaktif antikorların nötralize edici olmadığını ve oluşumlarının COPAXONE®'un klinik etkinliğini etkilemediğini göstermektedir.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda, COPAXONE® tedavisi sırasında böbrek fonksiyonları gözlem altında tutulmalıdır. Hastalarda immün komplekslerin glomerüllerde biriktiğine dair bilgi yoktur ancak bu olasılık da gözardı edilmemelidir.

COPAXONE® ile nadir görülen ciddi karaciğer hasarı vakaları (sarılıklı hepatit, karaciğer yetmezliği ve izole vakalarda karaciğer transplantasyonu dahil) gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). COPAXONE® ile tedaviye başladıktan günler veya yıllar sonra karaciğer hasarı meydana gelmiştir. Şiddetli karaciğer hasarı vakalarının çoğu, tedavinin kesilmesiyle düzelmiştir. Bazı durumlarda, bu reaksiyonlar aşırı alkol tüketimi, var olan veya geçmişte yaşanmış karaciğer hasarı öyküsü ve diğer potansiyel hepatotoksik ilaçların kullanımı yer almaktadır. Hastalar



karaciğer hasarı belirtileri açısından düzenli olarak izlenmeli ve karaciğer hasarı semptomları olması durumunda derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Klinik olarak önemli karaciğer hasarı durumunda, COPAXONE®'un kesilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

COPAXONE® ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir.

Mevcut klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimden edinilen bilgiler, 28 güne kadar eş zamanlı kortikosteroid kullanımı dahil, MS hastalarında yaygın olarak kullanılan tedaviler ile COPAXONE® arasında anlamlı etkileşimlerin olmadığını göstermektedir.

İn-vitro çalışmalar kandaki glatiramer asetatın yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığını göstermektedir. Ancak glatiramer asetat fenitoin veya karbamazepini plazma proteinlerinden ayırmamakta, fenitoin veya karbamazepin tarafından da plazma proteinlerinden ayrılmamaktadır. Teorik olarak COPAXONE®, proteine bağlanan maddelerin dağılımını etkileme potansiyeline sahip olduğundan, bu tür ilaçlar ile beraber kullanıldığında hastaların dikkatlice gözlenmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi :B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

COPAXONE® kullanımı sırasında hamile kalmayı planlayan kadınlar doktorunu bilgilendirmelidirler.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarla ilgili ortalama miktarda veri (300-1000 arasında gebelik sonucu) malformatif veya fetal/neonatal toksisite olmadığını göstermektedir.

Gerekirse COPAXONE®'un gebelik sırasında kullanımı düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Fiziko-kimyasal özellikleri ve düşük oral Emilimi, yenidoğanların/ bebeklerin insan sütü yoluyla glatiramer asetata maruz kalmasının ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir. Glatiramer asetata maruz kalan annelerin emzirilen 60 bebeği ile herhangi bir hastalık modifiye edici tedaviye maruz kalmayan annelerin emzirilen 60 bebeği'nin kıyaslandığı girişimsel



olmayan retrospektif bir çalışma ve pazarlama sonrası sınırlı insan verileri, glatiramer asetatın olumsuz etkilerini göstermemiştir. COPAXONE® emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COPAXONE®'un araç ve makine kullanmaya etkisi üzerine herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm klinik çalışmalarda, en sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlardır ve bu durum COPAXONE® kullanan hastaların çoğu tarafından bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarda, bu reaksiyonları en az bir kez bildiren hastaların oranı, COPAXONE® ile tedavide (%70) plasebo ile enjeksiyona (%37) kıyasla daha fazladır. Enjeksiyon bölgesinde en sık görülen reaksiyonlar; eritem, ağrı, kitle oluşumu, şiddetli kaşıntı, ödem, enflamasyon ve aşırı duyarlılık, seyrek meydana gelen lipoatrofi ve cilt nekrozudur.

COPAXONE® kullanan hastalarda, enjeksiyon sonrası birkaç dakika içinde vazodilatasyon, göğüs ağrısı, dispne, palpasyon veya taşikardi semptomlarının en az biri veya daha fazlası görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu semptomlar, ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar olarak tanımlanır. Bu reaksiyon, COPAXONE® enjeksiyonundan birkaç dakika sonra ortaya çıkabilir. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonların en az biri, COPAXONE® kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında, COPAXONE® kullananların %31'i, plasebo kullananların ise %13'ü tarafından bildirilmiştir.

COPAXONE® ile tedavi edilen hastalarda, klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden tespit edilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, 36 aya kadar COPAXONE® ile tedavi edilen toplam 512 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 509 hastayla sürdürülen dört merkezi, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiştir. Tekrarlayan ataklar ile seyreden MS (RRMS)'te yapılan üç çalışmaya, 35 ay kadar COPAXONE® ile tedavi edilen 269 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 271 hasta dahil edilmiştir. Birinci klinik epizodu yaşayan ve klinik olarak kesin MS geliştirmeye ilişkin yüksek risk taşıdığı belirlenen hastalarda yapılan dördüncü çalışmaya, 36 aya kadar COPAXONE® ile tedavi edilen 243 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 238 hasta dahil edilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Sistem Organ Sınıfı (SOS)	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Enfeksiyon, Grip	Bronşit, Gastroenterit, Herpes Simplex, Otitis Media, Rinit, Dişte abse, Vajinal Kandidiyazis*	Abse, Selülit, Furonkül, Herpes zoster, Pyelonefrit		
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar		Ciltte benign neoplazm, Neoplazm	Cilt Kanseri		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lenfadenopati*	Lökositoz, Lökopeni, Splenomegali, Trombositopeni, Anormal lenfosit morfolojisi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon		
Endokrin hastalıkları			Guatr, Hipertirodizm		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi, Kilo Alımı*	Alkol İntoleransı, Gut, Hiperlipidemi, Kanda sodyum artışı, Serum ferritin azalması		
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete*, Depresyon	Sinirlilik*	Anormal Rüyalar, Konfüzyonal Durum, Öfori, Halüsinasyon, Düşmanca Davranış, Mani, Kişilik Bozukluğu, İntihar Girişimi		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş Ağrısı	Disgözi, Hipertoni, Migren, Konuşma Bozukluğu, Senkop, Tremor*	Karpal tünel sendromu, Kognitif bozukluk, Konvülziyon, Disgrafi, Disleksi, Distoni, Motor Disfonksiyonu, Miyoklonus, Nevrit, Nöromüsküler blokaj, Nistagmus, Felç, Peroneal Sinir Felci, Stupor, Görme Alanı Defekti		
Göz hastalıkları		Diplopi, Göz Bozukluğu*	Katarakt, Korneal Lezyon, Göz kuruluğu, Gözde Hemoraji, Göz Kapağı Ptosisi, Midriyazis, Optik Atrofi		



Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak hastalıkları			
Kardiyak hastalıkları		Palpitasyonlar*, Taşikardi*	Ekstrasistoller, Sinüs bradikardisi, Proksimal taşikardi		
Vasküler hastalıkları	Vazodilatasyon *		Varikoz Ven		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne*	Öksürük, Mevsimsel Rinit	Apne, Epistaksis, Hiperventilasyon, Laringospazm, Akciğer Hastalığı, Boğulma hissi		
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı*	Anorektal Bozukluk, Konstipasyon, Diş Çürüğü, Dispepsi, Disfaji, Fekal İnkontinens, Kusma*	Kolit, Kolonik polip, Enterokolit, Erüktasyon, Özofagus Ülseri, Peridontit, Rektal Hemoraji, Tükürük Bezinde Büyüme		
Hepatobiliyer hastalıkları		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelityazis, Hepatomegali	Toksik hepatit, Karaciğer hasarı	Karaciğer yetmezliği [#]
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü*	Ekimoz, Hiperhidroz, Kaşıntı, Cilt Hastalığı*, Ürtiker	Anjiyoödem, Kontakt Dermatit, Eritema Nodosum, Cilt Nodülü		
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, Sırt Ağrısı*	Boyun Ağrısı	Artrit, Bursit, Yan Ağrısı, Kas atrofisi, Osteoartrit		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		İdrar Tutamama, Pollaküri, Üriner Retansiyon	Hematüri, Nefrolityazis, Üriner Kanal Bozukluğu, İdrar Anormallliği		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Memede dolgunluk, Erektile Disfonksiyon, Pelvik Prolapse, Priapizm, Prostat Rahatsızlığı, Servikal Smear Anormallliği, Testis Rahatsızlığı, Vajinal Hemoraji, Vulvovajinal Rahatsızlık		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Asteni, Göğüs Ağrısı*, Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları* Ş, Ağrı*	Üşüme*, Yüzde Ödem*, Enjeksiyon yeri atrofisi*, Lokal Reaksiyon*, Periferik Ödem*, Ödem, Pireksi	Kist, Sersemlik hissi, Hipotermi, Enjeksiyon sonrası erken reaksiyon, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz Membran Bozukluğu		



Yaralanma, zehirlenme prosedürel komplikasyonlar			Aşılama Sonrası Sendromu		
--	--	--	-----------------------------	--	--

- * : COPAXONE® tedavi grubundaki hastalarda plasebo grubuna kıyasla % 2'den daha fazla oranda görülmüştür. * sembolü olmadan advers reaksiyon, $\leq$ %2'ye bir farkı temsil eder.
- § : 'Enjeksiyon yeri reaksiyonları' terimi (farklı çeşitler), tabloda ayrı şekilde verilmiş olan enjeksiyon yeri atrofi ve enjeksiyon yeri nekrozu dışında enjeksiyon yerinde gerçekleşen tüm advers olayları içermektedir.
- * : Enjeksiyon yerinde lokalize lipoatrofi ile ilgili olan terimleri içermektedir.
- # : Karaciğer nakli ile az sayıda vaka bildirilmiştir.

Yukarıda belirtilen dördüncü çalışmada, plasebo kontrollü çalışmadan sonra açık etiketli tedavi aşaması yürütülmüştür (Bkz. Bölüm 5.1). 5 yıla kadar süren açık etiketli takip döneminde COPAXONE®'un bilinen risk profilinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Anafilaktik reaksiyonlar, glatiramer asetatın uygulanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabileceği gibi, tedavinin başlamasından aylar hatta yıllar sonra bile meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

COPAXONE® ile doz aşımı (300 mg/gün'e kadar) konusunda bir kaç vaka bildirilmiştir. Bu vakalar yukarıda belirtilenler dışında herhangi bir istenmeyen etkiyle bağlantılı değildir (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalar sıkı takibe alınmalı ve uygun semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, diğer immünoestimulanlar
ATC kodu: L03AX13

Etki Mekanizması

Glatiramer asetatın, Relapsing form MS'de terapötik etkilerini gösterdiği mekanizma(lar) tamamen açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak bağışıklık proseslerinin modülasyonunu içerdiği



tahmin edilmektedir. Hayvanlar ve MS hastalarında yapılan çalışmalar, glatiramer asetatın, anti-enflamatuar ve düzenleyici sitokin sekresyonunu indükleyen B ve T hücrelerinin adaptif fonksiyonlarını modüle eden monositler, dendritik hücreler ve B hücreleri dahil olmak üzere doğal immün hücreleri etkilediğini göstermektedir. Terapötik etkiye yukarıda tanımlanan hücresel etkilerin aracılık edip etmediği bilinmemektedir, çünkü MS patofizyolojisi sadece kısmen anlaşılmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

RRMS:

Toplam 269 hasta, üç kontrollü çalışmada COPAXONE® ile tedavi görmüşlerdir. Bunlardan ilki 50 hastanın (iki yıllık sürede en az iki nörolojik atak geçirmiş ve o zamanki kabul edilebilir standart kriterlerle iyileşip nükseden tanısı almış hastalar – 25 kişi COPAXONE®, 25 kişi Plasebo) katıldığı 2 yıllık bir çalışmadır. İkinci çalışmada aynı dahil olma kriteri uygulanmış ve 35 ay süresince 251 hasta (125 kişi COPAXONE®, 126 kişi Plasebo) dahil edilmiştir. Üçüncü çalışma 239 hastanın (119 kişi COPAXONE®, 120 kişi Plasebo) dahil edildiği 9 aylık bir çalışma olup, ilk ve ikinci çalışmadaki dahil olma kriterlerine benzer kriterlerin uygulandığı ve hastaların görüntüleme MR'ında en az bir ilerleyen gadolinyum lezyona sahip olmasına ilişkin ilave bir kriter bulunmaktadır.

COPAXONE® kullanan MS hastaları plasebo alanlar ile karşılaştırıldığında nükslerin sayısında anlamlı bir azalma görülmüştür.

En büyük kontrollü çalışmada, nükslerin oranı glatiramer asetat kullanıldığında plaseboya oranla %32 azalarak, 1,98 den 1,34'e gerilemiştir.

On iki yıl boyunca COPAXONE® ile tedavi gören 103 hastanın verilerine ulaşmak mümkündür. Ayrıca COPAXONE®, tekrarlayan ataklı MS'in MRI parametrelerinde plaseboya kıyasla daha yararlı etkiler göstermiştir.

COPAXONE® 20 mg/mL: 35 aya kadar takip edilen 251 hastayı kaydeden 9001/9001E kontrollü çalışmada (9001 çalışmasının körleştirilmiş faz uzantısı 9001E dahil), 3 aylık doğrulanmış özürlülük progresyonu gelişen hastaların kümülatif yüzdesi plasebo için %29,4 ve COPAXONE® ile tedavi edilen hastalar için %23,2 idi ($p = 0,199$).

COPAXONE® tedavisinin nüksün süresi ve şiddeti üzerine bir etkisi olduğuna dair bir delil yoktur.

COPAXONE®'un primer ve sekonder progresif hastalığı olan MS hastalarında kullanımıyla ilgili henüz bir bilgi yoktur.

MS'i düşündüren tek klinik vaka:

481 hastanın (243 kişi COPAXONE®, 238 kişi plasebo) bulunduğu plasebo kontrollü bir çalışma, iyi tanımlanmış, tek merkezli nörolojik manifestasyona sahip ve MS'i yüksek olasılıkla



düşündüren MR özellikleri (T₂-ağırlıklı MR'da 6 mm çapın üzerinde en az iki serebral lezyon) olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Belirti ve semptomları MS dışında başka bir hastalığı gösteren hasta, hariç tutulmak zorundadır. Plasebo kontrollü periyodun ardından açık etiketli tedavi yürütülmüştür: MS semptomları gösteren ya da üç yıl boyunca asemptomatik olan (hangisi daha önceyse) hastalar, toplam maksimal tedavi süresi 5 yılı geçmeyecek şekilde ilave iki yıllık periyotlu açık etiketli etkin ilaç tedavisine aktarılmıştır. Başlangıçta COPAXONE®'a randomize edilen 243 hastadan 198'i, açık etiketli fazda COPAXONE® tedavisine devam etmiştir. Başlangıçta plaseboya randomize edilen 238 hastadan 211'i, açık etiketli fazda COPAXONE® tedavisine geçmiştir.

Üç yıla kadar süren plasebo kontrollü dönemde, Poser kriterlerine göre COPAXONE®, istatistiksel açıdan önemli ve klinik açıdan anlamlı bir şekilde ilk klinik vakadan klinik olarak kesin multipl skleroza (CDMS) kadar ilerlemeyi geciktirmiş olup, bu durum %45'lik bir risk azaltmasına karşılık gelir (Risk Oranı = 0,55; %95 CI [0,4; 0,77], p-değeri=0,0005). CDMS'e geçen hastaların yüzdesi plasebo grubu için %43 ve COPAXONE® grubu için %25'tir.

COPAXONE® tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığındaki faydalı etkisi, yeni T₂ lezyonlarının sayısı ve T₂ lezyon volümü olmak üzere iki sekonder MR dönüm noktasında da gösterilmiştir.

İkinci atak geliştirmeye ilişkin yüksek riskte olan popülasyonu belirlemek için çeşitli taban çizgisi özellikleri gösteren hastalarda post-hoc alt grup analizleri yapılmıştır. Gd gelişimli en az bir T₁ lezyonu olan ve 9 ya da daha fazla T₂ lezyonu olan MR taban çizgili denekler için, CDMS'e geçiş 2,4 yılda plasebo deneklerinin %50'sinde kesinken bu durum, COPAXONE® deneklerinin %28'inde kesindi. Taban çizgisinde 9 veya daha fazla T₂ lezyona sahip denekler için CDMS'e geçiş 2,4 yılda plasebo deneklerinin %45'inde kesinken bu durum, COPAXONE® deneklerinin %26'sında kesindi. Ancak, çalışma temel olarak ikinci vakaya geçiş süresini değerlendirmek üzere tasarlandığından erken COPAXONE® tedavisinin hastalığın uzun süreli evrimi üzerindeki etkisi bu yüksek riskli alt gruplarda bile bilinmemektedir. Her durumda, tedavi yalnızca yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda düşünülmelidir.

Plasebo kontrollü fazda gösterilen etki, 5 yıla kadar süren uzun süreli takip periyodunda da devam etmiştir. İlk klinik vakadan CDMS'e kadar ilerleme süresi, gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında erken COPAXONE® tedavisi ile uzamıştır; bu da geç tedavi ile karşılaştırıldığında erken tedavide %41'lik bir risk azaltımını yansıtır (Risk Oranı = 0,59; %95 CI [0,44; 0,8], p-değeri=0,0005). Gecikmiş Başlangıç grubunda olan ve ilerleme gösteren deneklerin oranı (%49,6), Erken Başlangıç grubundakilerin oranı (%32,9) ile karşılaştırıldığında daha yüksekti.

Gd gelişimli yeni T₁ lezyonlarda (%54 oranında azalmış; p<0,0001), yeni T₂ lezyonlarda (%42 oranında azalmış; p<0,0001) ve yeni T₁ hipointens lezyonlarda (%52 oranında azalmış; p<0,0001) tüm çalışma süresi boyunca yıllık lezyon sayısında, gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında zaman açısından erken tedavi lehine tutarlı bir etki gözlenmiştir. Tüm çalışma süresi boyunca ölçülen Gd gelişimli yeni T₁ lezyonların toplam sayısı (%46 oranında azalmış; p=0,001), Gd gelişimli yeni T₁ lezyon volümü (-0,06 mL'lik ortalama fark; p<0,001)



ve yeni T₁ hipointens lezyonlarının toplam sayısı (%46 oranında azalmış; p<0,001) açısından gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında erken tedavi lehine azalmalara ilişkin bir etki gözlenmiştir.

5 yıllık olarak hipointens T₁ lezyon volümü veya beyin atrofisi için Erken Başlangıç veya Gecikmiş Başlangıç kohortları arasında kayda değer farklar gözlenmemiştir. Ancak, son gözlemlenen değerde beyin atrofisi analizi (tedavi maruz kalmasına göre ayarlanmış) GA ile erken tedavi lehine bir azalma göstermiştir (beyin hacmindeki yüzde değişiklik ortalama farkı %0,28'di; p=0,0209).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Hastalar üzerinde farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. *In vitro* ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen sınırlı veriler, glatiramer asetatın deri altına uygulanmasıyla, etkin maddenin kolayca absorbe olduğunu ve dozun büyük bölümünün hızlıca deri altı dokularında daha küçük parçacıklara ayrıştığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farmakolojik güvenlik, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksitesite veya karsinojenite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, COPAXONE®'un insanlar için yukarıda açıklananlardan farklı özel bir risk taşımadığını göstermektedir. İnsanlar üzerindeki farmakokinetik verilerin eksikliğine bağlı olarak, hayvanlar ve insanlar arasındaki maruz kalma sınırı saptanamamıştır.

En az 6 ay boyunca COPAXONE® ile tedavi edilen sıçan ve maymunların az bir kısmında böbrek glomerüllerinde immün kompleks birikmesi bildirilmiştir. 2 yıl boyunca sıçanlarda yapılan bir çalışmada böbrek glomerüllerinde immün kompleks birikimi bildirilmemiştir.

COPAXONE®'un duyarlılaştırılmış hayvanlara (kobaylar veya fareler) uygulanmasının ardından anafilaksi bildirilmiştir. Bu durumun insanlar için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Hayvanlarda, tekrar edilen COPAXONE® uygulamasının ardından enjeksiyon bölgesinde toksisite oluşumu yaygındır.

Sıçanlarda, kontrol ile karşılaştırıldığında, ≥ 6 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında 60 kg ağırlığındaki bir yetişkin için önerilen maksimum günlük insan dozunun 2,83 katı) subkütan dozda, gebelik boyunca ve emzirme döneminde tedavi edilen annelerden doğan yavruların vücut ağırlığı artışında hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Yavruların büyümesi ve davranış gelişimi üzerinde başka önemli bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Enjeksiyonluk su



6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmamasına rağmen yine de COPAXONE® başka bir ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır dolu enjektörleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

COPAXONE® 20 mg/mL kullanıma hazır dolu enjektörler, buzdolabında 2°C-8°C arasında muhafaza edilmelidir. Eğer buzdolabında saklanamıyorsa 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 1 aya kadar muhafaza edilebilir. Bu bir ayın sonunda COPAXONE® 20 mg/mL kullanıma hazır dolu enjektörler kullanılmamışsa ve halen orijinal ambalajındaysa tekrar buzdolabında (2-8°C) saklanmaya devam edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

COPAXONE® çözeltisi kullanıma hazır dolu enjektör içinde bulunmaktadır.

Her karton kutu içinde 28 kullanıma hazır dolu enjektör bulunmaktadır.

Enjektör içindeki çözeltinin miktarı 1 mL'dir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sadece tek kullanım içindir.

Enjektör içinde küçük hava kabarcıkları olabilir. Uygulanacak ilaç miktarında kayba neden olmamak için, kabarcıkların enjeksiyon öncesi kullanıma hazır dolu enjektörden uzaklaştırılmasına çalışılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

120/ 61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2006

Ruhsat yenileme tarihi: 01.04.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

