

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPAXONE® 40 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır enjektör başına 36 mg glatiramer bazına eşdeğer 40 mg glatiramer asetat* içermektedir.

* Glatiramer asetat, ortalama molar fraksiyonu sırasıyla 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,1 ve 0,3-0,374 olan L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin ve L-lizin adındaki dört doğal amino asidi içeren sentetik polipeptidlerin asetat tuzudur. Glatiramer asetatın ortalama moleküler ağırlığı 5.000 – 9.000 Dalton arasındadır. Bileşimin kompleks yapısından dolayı, tamamlanmış glatiramer asetat yapısı tamamen rastgele olmamasına rağmen, içeriğindeki hiçbir spesifik polipeptit, aminoasit zinciri de dahil olmak üzere tam olarak karakterize edilemez.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.

Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

Enjeksiyon çözeltisinin pH değeri 5,5-7 ve ozmolaritesi yaklaşık 300 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, 40 mg glatiramer asetat ihtiva eden COPAXONE®'un haftada üç defa ve en az 48 saat ara ile 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.

Her uygulamada 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. COPAXONE®'un 18 yaş altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanımına yönelik herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle COPAXONE® 40 mg/mL bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: COPAXONE® özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

COPAXONE®'un etkin maddesi olan glatiramer asetata veya içeriğindeki yardımcı maddelerden (Bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine 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 herhangi bir hasar bırakmadan kendiliğinden geçer. Şiddetli bir advers etki görüldüğünde hasta hemen COPAXONE® tedavisini kesmeli ve kendi doktoru ile irtibata geçmeli veya acile başvurmalıdır. Doktorun değerlendirmesine göre semptomatik tedavi uygulanır.



Bu tür reaksiyonlar için özel risk taşıyan hasta gruplarının varlığı hakkında bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, önceden mevcut kardiyak rahatsızlıkları 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 baz değerin biraz üstünde sabitlenmiştir.

Glatiramer asetat-reaktif antikorların nötralize edici olduklarını veya oluşumlarının COPAXONE®'un klinik etkinliğini etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır.

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

COPAXONE® ile nadir görülen şiddetli 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 varlığında, karaciğer hasarı varlığında veya öyküsünde ve diğer potansiyel hepatotoksik ilaçların kullanımında meydana gelmiştir. 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. Bununla birlikte 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. COPAXONE® kullanımının gebe kalma üzerindeki etkisini gösteren veri mevcut değildir.

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 bebeğinin 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

COPAXONE® ile ilgili güvenlik verilerinin çoğu günde bir defa subkütan olarak uygulanan COPAXONE® 20 mg/mL için toplanmıştır. Bu bölüm, günde bir defa uygulanan COPAXONE® 20 mg/mL plasebo-kontrollü çalışmalardan ve haftada üç defa uygulanan COPAXONE® 40 mg/mL ile plasebo-kontrollü çalışmalardan toplanan güvenlik verilerini sunmaktadır.

Aynı çalışmada 20 mg/mL COPAXONE®, (günde bir uygulanan) ve 40 mg/mL (haftada üç kez uygulanan) arasındaki doğrudan bir güvenlik karşılaştırması yapılmamıştır.

Günde bir defa uygulanan COPAXONE® 20 mg/ mL

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® 20 mg/mL 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 duyarlılıktır.

COPAXONE® kullanan hastalarda, enjeksiyon sonrası birkaç dakika içinde vazodilatasyon, göğüs ağrısı, dispne, palpasyon veya taşikardi gibi semptomlardan en az biri veya daha fazlasının yaşandığı reaksiyon görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu reaksiyon COPAXONE® uygulamasından birkaç dakika sonra gelişebilir. Enjeksiyon sonrası gelişen bu ani reaksiyonun semptomlarından en az biri, COPAXONE® 20 mg/mL kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında, COPAXONE® kullananların %31'i, plasebo kullananların ise %13'ü tarafından bildirilmiştir.¹

COPAXONE® 20 mg/mL 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® 20 mg/mL ile tedavi edilen toplam 512 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 509 hastayla sürdürülen dört öncül, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiştir. Tekrarlayan ataklar ile seyreden MS (relapsing-remitting MS: RRMS)'te yapılan üç çalışmaya, 35 ay kadar COPAXONE® 20 mg/mL 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® 20 mg/mL ile tedavi edilen 243 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 238 hasta dahil edilmiştir.

¹ Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlarının tekil bileşenleri, aşağıdaki tabloda ilgili sıklık altında belirtilmektedir.



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 apse, Vajinal Kandidiyazis*	Apse, 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 intoleransı, 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, Myoklonus, Nevrit, Neromüsküler blokaj, Nistagmus, Felç, Peroneal sinir felci, Stupor, Görme alanı defekti		
Göz hastalıkları		Diplopi, Göz bozukluğu*	Katarakt, Korneal lezyon, Göz kuruluğu, Gözde hemoraji, Göz kapağı ptozisi, Midriyazis, Optik atrofi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak hastalıkları			
Kardiyak hastalıkları		Palpitasyonlar*, Taşikardi*	Ekstrasistoller, Sinüs bradikardisi, Paroksismal 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	Kolit, Kolonik polip, Enterokolit, Erüktasyon, Özofagus ülseri, Periodontit, Rektal Hemoraji,		



		İnkontinens, Kusma*	Tükürük bezinde büyüme		
Hepato-bilier hastalıkları		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelitiazis, 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 anormalliği		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Memede dolgunluk, Erektile disfonksiyon, Pelvik Prolapsus, Priapizm, Prostat rahatsızlığı, Servikal smear anormalliği, Testis rahatsızlığı, Vajinal hemoraji, Vulvovajinal rahatsızlık		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Asteni, Göğüs ağrısı*, Enjeksiyon yeri reaksiyonları*§, Ağrı*	Üşüme*, Yüzde ödem*, Enjeksiyon yeri atrofisi*, Lokal reaksiyon*, Periferik ödem*, Ödem, Pireksi	Kist, Hangover, Hipotermi, Enjeksiyon sonrası erken reaksiyon, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz membran bozukluğu		
Yaralanma, zehirlenme ve			Aşılama sonrası sendromu		



prosedürel komplikasyonlar					
----------------------------	--	--	--	--	--

- * :COPAXONE® tedavi grubundaki hastalarda plasebo grubuna kıyasla %2'den daha (>2/100) fazla oranda görülmüştür. * sembolü olmayan advers reaksiyonlar %2'ye eşit veya daha düşük olan farkları göstermektedir.
- § :‘Enjeksiyon yeri reaksiyonları’ terimi (farklı çeşitler), tabloda ayrı şekilde verilmiş olan enjeksiyon yeri atrofisi 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® 20 mg/mL'nin bilinen risk profilinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Haftada üç defa uygulanan 40 mg/mL COPAXONE®

COPAXONE® 40 mg/mL'nin güvenliliği, 12 ay boyunca haftada üç kez COPAXONE® 40 mg/mL ile tedavi edilen 943 ve plasebo ile tedavi edilen 461 RRMS'li hastanın bir çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmaya dayalı olarak değerlendirilmiştir.

Genel olarak, haftada üç defa COPAXONE® 40 mg/mL ile tedavi edilen hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonlarının türü günde bir uygulanan COPAXONE® 20 mg/mL için bilinen ve etiket bilgilerinde belirtilenler olmuştur. Özel olarak, enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları ve ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar günde bir uygulanan COPAXONE® 20 mg/ mL'ye kıyasla haftada üç defa COPAXONE® 40 mg/mL için daha az sıklıkta bildirilmiştir (enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları için sırasıyla %70 ve %35,5; ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar için sırasıyla %31 ve %7,8).

COPAXONE® 40 mg/mL ile tedavi edilen hastaların %36'sı tarafından enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilirken bu oran plasebo için %5 olmuştur. COPAXONE® 40 mg/mL ile tedavi edilen hastaların %8'i tarafından ani enjeksiyon sonrası reaksiyonları bildirilirken bu oran plasebo için %2 olmuştur.

Birkaç özel advers olay kaydedilmiştir:

- 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).
- Herhangi bir enjeksiyon bölgesi nekrozu bildirilmemiştir.
- COPAXONE® 40 mg/mL ile tedavi edilen hastalar tarafından, COPAXONE® 20 mg/mL'nin etiket bilgilerinde bulunmayan deri eritemi ve ekstremitelerde ağrı (her ikisi de hastaların %2,1'i tarafından) bildirilmiştir (Yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$).



- Pazarlama sonrası deneyimlerde nadiren ilaç kaynaklı karaciğer hasarı ve toksik hepatit görülmüştür; bunların her biri 40 mg/mL ile tedavi edilen hastaların biri tarafından (%0,1) bildirilmiştir (Yaygın olmayan: $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$).

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

Semptomlar:

COPAXONE® ile birkaç doz aşımı (300 mg/gün glatiramer asetata kadar) vakası bildirilmiştir. Bu vakalar Bölüm 4.8 dışında herhangi bir istenmeyen etkiyle bağlantılı olmamıştır.

Tedavisi:

Doz aşımı durumunda hastalar izlenmeli ve uygun semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, diğer immünostimülanlar

ATC kodu: L03AX13

Etki Mekanizması

Glatiramer asetatin, 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 asetatin, 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 güvenilirlik

Relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS)

Relapsların sıklığının azaltılmasında haftada üç kez subkütan olarak uygulanan COPAXONE® 40 mg/mL enjeksiyonunun etkinliğini destekleyen kanıtlar, 12 aylık plasebo kontrollü bir çalışmadan elde edilmiştir.

Pivotal klinik çalışmada tekrarlayan-düzelen multipl skleroz, son 12 ayda en az bir belgelenmiş relaps veya son 24 ayda en az iki belgelenmiş relaps veya son 12 ayda gerçekleştirilen manyetik



rezonans görüntülemelerde belgelenmiş bir T1-gadolinium tutan lezyon ile birlikte 12. ve 24. ay arasında bir belgelenmiş bir relaps ile karakterize edilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası; onaylanan nükslerin toplam sayısı olmuştur. İkincil MR görüntüleme sonuçları, her ikisi de 6. ve 12. ayda ölçülen, yeni/büyüyen T2 lezyonların kümülatif sayısını ve T1-ağırlıklı görüntülerde kontrast tutan lezyonların kümülatif sayısını içermiştir.

Toplam 1.404 hasta, 2:1 oranında glatiramer asetat 40 mg/mL (n=943) veya plaseboya (n=461) randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubu, başlangıç demografik özellikleri, MS hastalık karakteristikleri ve manyetik rezonans görüntüleme parametreleri açısından benzer olmuştur. Hastalar, incelemeden önceki 2 yıl içinde ortalama 2 relaps yaşamıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, haftada üç kez uygulanan glatiramer asetat 40 mg/mL ile tedavi edilen hastalar, günlük olarak uygulanan glatiramer asetat 20 mg/mL'nin tedavi etkisi ile tutarlı şekilde, birincil ve ikincil sonuçlarda anlamlı ve istatistiksel olarak önemli azalma yaşamıştır.

Aşağıdaki tablo, tedavi amaçlı popülasyonda birincil ve ikincil sonuç ölçümü değerlerini göstermektedir.

Sonuç Ölçümü	Uyarlanmış Ortalama Tahminler		P Değeri
	Glatiramer asetat 40 mg/mL (n=943)	Plasebo (n=461)	
Yıllık relaps oranı	0,331	0,505	p<0,0001
Mutlak Risk farkı* (%95 güven aralıkları)	-0,174[-0,2841 ila -0,0639]		
6. ve 12. aylardaki yeni/büyüyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısı	3,650	5,592	p<0,0001
Hız oranı **(%95 güven aralıkları)	0,653 [0,546 ila 0,780]		
6. ve 12. aylardaki T1 ağırlıklı imajlardaki artan lezyonların kümülatif sayısı	0,905	1,639	p<0,0001
Hız oranı **(%95 güven aralıkları)	0,552 [0,436 ila 0,699]		

* Mutlak risk farkı haftada üç kez uygulanan glatiramer asetat 40 mg/mL'nin uyarlanmış ortalama yıllık relaps oranı ve plasebonun uyarlanmış ortalama yıllık relaps oranı arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır.

** Hız oranı haftada üç kez uygulanan glatiramer asetat 40 mg/mL ve plasebo ortalama hızları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır.

Aynı çalışmada (haftada üç kez uygulanan) glatiramer asetat 40 mg/mL ve (günlük olarak uygulanan) glatiramer asetat 20 mg/mL arasında etkinlik ve güvenliliği doğrudan karşılaştırması yapılmamıştır.



COPAXONE® 40 mg/mL: 3 aylık doğrulanmış özürlülük progresyonu (CDP) olan hastaların oranı, 12 aylık bir plasebo kontrollü çalışmada (GALA) araştırıcı bir son noktadır. Üç aylık CDP sırasıyla plasebo ve COPAXONE® ile tedavi edilen hastaların % 3'ü ve % 3,5'i tarafından deneyimlenmiştir (olasılık oranı, OR [% 95 CI]: 1,182 [0,661, 2,117] (p = 0,5726)). Çalışmanın açık etiketli uzatması dahil (7 yıla kadar), 6 aylık CDP'ye kadar geçen süre keşif amaçlı bir son noktadır. Erken başlangıç COPAXONE® grubunu gecikmiş başlangıç grubuyla karşılaştıran grubu tedavi etme amacı için tehlike oranı (HR) [% 95 CI] 0,892 [0,688, 1,157] idi (p= 0,3898). Glatiramer asetatın primer ve sekonder progresif hastalıkta kullanımına ilişkin henüz bir bulgu yoktur.

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, genotoksisite veya karsinojenite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, COPAXONE®'un insanlar için bu kısa ürün bilgisi dokümanında açıklanandan 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/m² 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

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır enjektörleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

COPAXONE® 40 mg/mL kullanıma hazır enjektörler, buzdolabında 2°C - 8°C arasında muhafaza edilmelidir. COPAXONE® 40 mg/mL'ı dondurmayınız. Eğer buzdolabında saklanamıyorsa 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 1 aya kadar muhafaza edilebilir. Bu bir ayın sonunda COPAXONE® 40 mg/mL kullanıma hazır enjektörler kullanılmamışsa ve halen orijinal ambalajındaysa tekrar buzdolabında (2 - 8°C) saklanmaya devam edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

COPAXONE® çözeltisi kullanıma hazır enjektör içinde bulunmaktadır.

COPAXONE®, PVC blister içerisinde iğne koruyucu kapağı ile birlikte 1 mL'lik Tip I cam şırınga gövdeli kullanıma hazır enjektör olarak sunulmaktadır. Her karton kutu içinde 12 adet kullanıma hazır 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.

Kullanılmayan veya kullanılmış materyaller atılmalıdır.

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

2024/321

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

