

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLATRO 40 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren 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, 0,086-0,100 ve 0,300-0,374 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 5000-9000 Dalton arasındadır. Bileşimsel karmaşıklığı nedeniyle, nihai glatiramer asetat bileşimi tamamen rastgele olmasa da, amino asit dizisi açısından da dahil olmak üzere hiçbir spesifik polipeptit tam olarak karakterize edilemez.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

Berrak, sarımsı, pratik olarak partikülsüz çözelti

Enjeksiyon çözeltisinin pH değeri 5,5-7 ve ozmolaritesi yaklaşık 300 mOsmol/L'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

GLATRO primer ve sekonder progresif MS'te endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

GLATRO 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 GLATRO'nun 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: GLATRO 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 GLATRO için tasarlanan enjeksiyon cihazı kullanılmak istenir ise, cihaz ile birlikte verilen kullanım kılavuzu dikkatle okunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği: GLATRO özel olarak renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde glatiramer asetatın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Glatiramer asetatın 18 yaş altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanımı hakkında herhangi bir öneride bulunmak için yeterli bilgi yoktur. Bunun için, GLATRO bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

GLATRO özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GLATRO'nun 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

GLATRO'nun 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, GLATRO 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 GLATRO tedavisini kesmeli ve kendi doktoru ile irtibata geçmeli veya acile başvurulmalıdır. 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 GLATRO 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.

GLATRO 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, GLATRO tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Glatiramer asetat-reaktif antikorlar, glatiramer asetat 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 glatiramer asetat'ın klinik etkinliğini etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır.

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

GLATRO ile nadir görülen ciddi karaciğer hasarı vakaları (sarılıklı hepatit, karaciğer yetmezliği ve izole vakalarda karaciğer transplantasyonu dahil) gözlemlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.8). GLATRO 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 GLATRO 'un kesilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLATRO 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 GLATRO 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 glatiramer asetat, 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)

GLATRO kullanımı sırasında hamile kalmayı planlayan kadınlar doktorunu bilgilendirmelidirler. GLATRO 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 GLATRO 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 asetatin olumsuz etkilerini göstermemiştir.

GLATRO 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

GLATRO'nun araç ve makine kullanmaya etkisi üzerine herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Aynı çalışmada GLATRO 20 mg/mL (günlük olarak uygulanır) ve 40 mg/mL (haftada üç kez uygulanır) arasında güvenlik açısından doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Günde bir defa uygulanan glatiramer asetat 20 mg/mL

Tüm klinik çalışmalarda, en sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlardır ve bu durum glatiramer asetat kullanan hastaların çoğu tarafından bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarda, bu reaksiyonları en az bir kez bildiren hastaların oranı, glatiramer asetat 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.

Glatiramer asetat 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 reaksiyon GLATRO uygulamasından birkaç dakika sonra gelişebilir. Enjeksiyon sonrası gelişen bu ani reaksiyonun semptomlarından en az biri, glatiramer asetat 20 mg/mL kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında, glatiramer asetat kullananların %31'i, plasebo kullananların ise %13'ü tarafından bildirilmiştir.¹

Glatiramer asetat 20 mg/mL ile tedavi edilen hastalarda, Klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden tespit edilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Bu veriler, 36 aya kadar glatiramer asetat 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 glatiramer asetat 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 glatiramer asetat 20 mg/mL 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).

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

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	Abse, Selülit, Furonkül, Herpes zoster, Pyelonefrit		

		Kandidiyazis*			
(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, Myoklonus, Nevrit, Nöromusküler blokaj, Nistagmus, Felç, Peroneal Sinir Felci, Stupor, Görme Alanı Defekti		
Göz hastalıkları		Diplopi, Göz Bozukluğu*	Katarakt, Korneal Lezyon, Göz kuruluğu, Gözde Hemoraji, Göz Kapağı Pitosisi, 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		

Gastro-intestinal 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		
Hepato-bilier 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 bozukluklar, 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, Nefrolitiyazis, Üriner kanal bozukluğu, İdrar anormalliği		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Memede dolgunluk, Erektile disfonksiyon, Pelvik Prolaps, 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, Sersemlik hissi, Hipotermi, enjeksiyon sonrası erken reaksiyon, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz membran bozukluğu		
Yaralanma, zehirlenme, prosedürel komplikasyonlar			Aşılama sonrası sendromu		

* : Glatiramer asetat 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 Glatiramer asetat 20 mg/mL'nin bilinen risk profilinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Haftada üç defa uygulanan 40 mg/mL Glatiramer asetat

Glatiramer asetat 40 mg/mL'nin güvenliği, haftada üç kez 40 mg/mL glatiramer asetat ile tedavi edilen 943 hastanın ve plasebo ile 12 ay boyunca tedavi edilen 461 RRMS'li hastanın bulunduğu RRMS hastalarında çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmaya dayanarak değerlendirilmiştir.

Genel olarak, haftada üç kez glatiramer asetat 40 mg / mL ile tedavi edilen hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonları, halihazırda bilinen 20 mg/ mL glatiramer asetat için bilinen ve etiket bilgilerinde belirtilenler olmuştur. Özel olarak, enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları ve ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar günde 20 mg/ mL uygulanan glatiramer asetat ile karşılaştırıldığında haftada üç kez uygulanan glatiramer asetat 40 mg/ mL -için daha az sıklıkta

rapor edilmiştir (enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları için sırasıyla %70 ve %35,5; ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar için sırasıyla %31 ve %7,8).

Glatiramer asetat 40 mg/ mL olan hastaların % 36'sında ve plasebo alan hastaların % 5'inde enjeksiyon bölgesi reaksiyonları rapor edilmiştir. Glatiramer asetat 40 mg/ mL olan hastaların %8'inde ve plasebo alan hastaların % 2'sinde enjeksiyon sonrası ani reaksiyonları rapor edilmiştir.

Az sayıda spesifik 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 rapor edilmemiştir.
- 40 mg/ mL glatiramer asetat alan hastaların (her biri için) %2,1'inde, 20 mg/ mL glatiramer asetat için etiket bilgisinde yer almayan, ekstremitelerde deri eritemi ve ağrı rapor edilmiştir (Yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$).
- 40 mg/ mL glatiramer asetat için her biri bir hasta (%0,1) tarafından rapor edilen ilaç kaynaklı karaciğer hasarı ve toksik hepatit rapor edilmiştir (Yaygın olmayan: $\geq 1/1000$ 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:

Glatiramer asetat ile doz aşımı (300 mg/gün'e kadar) konusunda birkaç 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 immünostimülanlar
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 güvenlilik

Relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS)

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

Pivotal klinik çalışmada, tekrarlayan-düzelen multipl skleroz (Relapsing-Remitting Multipl Skleroz), son 12 ayda en az bir belgelenmiş nüks veya son 24 aydaki en az iki belgelenmiş relaps veya son 12 ayda gerçekleştirilen manyetik rezonans görüntülemesinde en az bir belgelenmiş T1 gadolinyum tutan lezyon ile birlikte son 12 ve 24 ay arasında en az bir belgelenmiş relaps ile karakterize edilmiştir.

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

Toplam 1404 hasta, 40 mg/ mL glatiramer asetat (n=943) veya plasebo almak üzere (n=461) 2:1 oranında randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubu, başlangıç demografik özellikleri, MS hastalığı karakteristikleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) parametreleri açısından benzer olmuştur. Hastalar taramadan önceki iki yıl içinde ortalama 2 relaps yaşamıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, haftada üç kez 40 mg/ mL glatiramer asetat ile tedavi edilen hastalar, günlük olarak uygulanan 20 mg/ mL glatiramer asetatın tedavi etkisiyle tutarlı olan birincil ve ikincil sonlanımlarda anlamlı ve istatistiksel olarak önemli azalmalara sahip olmuştur.

Aşağıdaki tablo, ITT popülasyonu için birincil ve ikincil sonlanım noktaları için değerleri göstermektedir:

Sonuç ölçümü	Ayarlanmış 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/genişleyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısı	3,650	5,592	p<0.0001
Hız oranı ** (95% güven aralıkları)	0,653 [0,546 to 0,780]		
6. ve 12. aylardaki T1 ağırlıklı görüntülerdeki genişleyen lezyonlarının kümülatif sayısı	0,905	1,639	p<0.0001
Hız oranı ** (95% güven aralıkları)	0,552 [0,436 to 0,699]		

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

** Hız oranı haftada üç kez 40 mg/mL glatiramer asetat ve plasebonun ayarlanmış ortalama hızları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır.

Aynı çalışmada, (günlük olarak uygulanan) 20 mg/ mL glatiramer asetat ve (haftada üç kez uygulanan) 40 mg/mL arasında, etkililik ve güvenilirlik için doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır.

40 mg/ mL glatiramer asetat: 3 aylık onaylanmış engellilik ilerlemesi (CDP) olan hastaların oranı,

12 aylık plasebo kontrollü bir çalışmada (GALA) keşif amaçlı bir sonlanım noktası olmuştur. Plasebo ve glatiramer asetat ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3 ve %3,5'i, 3 aylık onaylanmış engellilik ilerlemesi yaşamıştır (olasılık oranı, OR [%95 CI]: 1,182 [0,661 , 2,117] (p= 0,5726). Çalışmanın açık etiketli uzatma periyodunu (7 yıla kadar) içerecek şekilde, 6 aylık onaylanmış engellilik ilerlemesine kadar geçen süre keşif amaçlı bir sonlanım noktası olmuştur. Glatiramer asetata erken başlayan grubunu gecikmeli başlayan grup ile karşılaştıran, tedavi amaçlı kohort için risk oranı (HR) [% 95 CI], 0.892 olmuştur [0,688 , 1,157] (p = 0,3898).

Halihazırda primer veya sekonder progresif hastalığı olan hastalarda, glatiramer asetat kullanımı için hiç bir kanıt 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, Glatiramer asetat'ın 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 Glatiramer asetat 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.

Glatiramer asetat'ın duyarlılaştırılmış hayvanlara (kobaylar veya fareler) uygulanmasının ardından anafilaksi bildirilmiştir. Bu durumun insanlar için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Hayvanlarda, tekrar edilen Glatiramer asetat 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

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır enjektörleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

GLATRO 40 mg/ mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır 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 GLATRO 40 mg/mL SC kullanıma hazır enjektörler kullanılmamışsa ve halen orijinal ambalajındaysa tekrar buzdolabında (2 - 8°C) saklanmaya devam edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

GLATRO, 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 kullanıma hazır enjektör bulunmaktadır.

Enjektör içindeki çözeltinin miktarı 1,0 mL'dir.

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

Sadece tek kullanım içindir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/108

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ