

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPAXONE® 40 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu 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-tyrosine ve L-lysine adındaki dört doğal amino asidi içeren sentetik polipeptidlerin asetat tuzudur. Glatiramer asetatın ortalama moleküler ağırlığı 5000-9000 Dalton arasındadır.

Yardımcı madde(ler):

Mannitol, steril enjeksiyonluk su çözeltisi içinde ----- 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COPAXONE®, relapsing-remitting multipl sklerozda, geçmiş iki yıl içinde geçirilmiş ve tam ya da kısmi düzelmenin izlendiği en az iki nörolojik disfonksiyon atağıyla karakterize ambulator hastalarda (örn. yardımsız yürüyebilen hastalar) klinik atakların sıklığını azaltmak için endikedir.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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 subkutan 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® subkutan 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği: COPAXONE® özel olarak renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ya da ergenlerde prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışma ya da farmakokinetik çalışma yürütülmemiştir. 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 atındaki çocuklarda kullanımına yönelik herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle COPAXONE® 18 yaş altı pediyatrik popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: COPAXONE® özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Kesin olarak gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

COPAXONE® tedavisi başlangıcında hastalar, bir nörolog veya MS tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde olmalıdırlar.

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. 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.

Konvülsiyonlar ve/veya anafilaktoid veya alerjik reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, anafilaksi, ürtiker) nadiren görülür. Eğer reaksiyonlar şiddetliyse, uygun tedavi uygulanmalı ve COPAXONE® kullanımı kesilmelidir.

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.

Bu ilacın kullanımı sırasında gebelik önleyici tedbirlerin alınması tavsiye edilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

COPAXONE® ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir.

İnterferon beta etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

COPAXONE® ile birlikte kortikosteroid kullanan hastalarda, enjeksiyon bölgesinde oluşan reaksiyonların sıklığında artış görülmüştür.

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

COPAXONE®'un gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu ilacın kullanımı sırasında gebelik önleyici tedbirlerin alınması tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Glatiramer asetatın, metabolitlerinin veya antikorlarının insan sütüne geçme derecesiyle ilgili veri mevcut değildir. Emziren annelere COPAXONE® uygulanırken önlem alınmalı ve ilacın anne ve çocuk üzerindeki relatif riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

COPAXONE®'un üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği 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 subkutan 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.

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 semptomlarının en az biri veya daha fazlası görülebilir. Bu semptomlar, ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar olarak tanımlanır. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonların 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, plasebo alanlara kıyasla daha sık görülen tüm advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu veriler, 36 aya kadar COPAXONE® 20 mg/ml 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 (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.

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.

<i>Sistem Organ Sınıfı (SOS)</i>	<i>Çok Yaygın (≥1/10)</i>	<i>Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)</i>	<i>Yaygın Olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)</i>
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon, Grip	Bronşit, Enterogastrit, 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	
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, Neromüsküler blokaj, Nistagmus, Felç, Peroneal Sinir Palsi, 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, Yutma güçlüğü, Epistaksis, Hiperventilasyon, Laringospazm, Akciğer Bozukluğu
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
Hepato-bilier hastalıkları		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelityazis, Hepatomegali
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü*	Ekimoz, Hiperhidroz, Kaşıntı, Cilt Bozukluğu*, 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 atropisi, Osteoartrit
Böbrek ve idrar hastalıkları		İdrar Tutamama, Pollaküri, Üriner Retansiyon	Hematüri, Böbrektaşı, Üriner Kanal Bozukluğu, İdrar Anormalliği
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları			Düşük
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları			Memede Dolgunluk, Erektile Disfonksiyon, Pelvik Prolapse, Priapizm, Prostat Bozukluğu, Smear Servikal Anormalliği, Testis Bozukluğu, Vajinal Hemoraji, Vulvovajinal Bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Asteni, Göğüs Ağrısı*, Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları*§, Ağrı*	Üşüme*, Yüzde Ödem*, Enjeksiyon yeri atrofi*, Lokal Reaksiyon*, Periferik Ödem*, Ödem, Pireksi	Kist, Hangover, Hipotermi, Enjeksiyon sonrası erken reaksiyon, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz Membran Bozukluğu
Yaralanma, zehirlenme Cerrahi ve tıbbi prosedürler			Aşılama Sonrası Sendromu

* : 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 atrofi ve enjeksiyon yeri nekrozu dışında enjeksiyon yerinde gerçekleşen tüm advers olayları içermektedir.

* : Enjeksiyon yerinde lokalize lipoatrofi ile ilgili olan terimleri içermektedir.

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®

Kör, plasebo kontrollü bir çalışmada haftada üç kez COPAXONE® 40 mg/ml ile tedavi edilen 943 hastanın yaklaşık %3'ü, bir advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. En yaygın advers reaksiyonlar, tedaviyi bırakmanın da en yaygın nedeni olan enjeksiyon yeri reaksiyonlarıydı.

Tablo 2'de, kör, plasebo kontrollü çalışmada COPAXONE® 40 mg/ml ile tedavi edilen hastaların en az %2'sinde meydana gelen tedaviye bağlı belirti ve semptomlar listelenmektedir. Bu belirti ve semptomlar, plaseboya kıyasla COPAXONE® 40 mg/ml ile tedavi edilen hastalarda sayısal olarak daha yaygın şekilde meydana gelmiştir. Advers reaksiyonların şiddeti genellikle hafifti.

Tablo 2: Kontrollü bir klinik çalışmada plaseboya kıyasla COPAXONE® (haftada üç kez 40 mg/ml) ile $\geq$ %2'lik insidansla ve daha sık meydana gelen advers reaksiyonlar

		COPAXONE 40 mg/ml (n=943)	Plasebo (n=461)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Enjeksiyon yerinde eritema	%22	%2
	Enjeksiyon yerinde ağrı	%10	%2
	Enjeksiyon yerinde kitle	%6	%0
	Enjeksiyon yerinde prurit	%6	%0
	Enjeksiyon yerinde ödem	%6	%0
	Pireksi	%3	%2
	Grip benzeri hastalık	%3	%2
	Enjeksiyon yerinde enflamasyon	%2	%0
	Üşüme	%2	%0
	Göğüs ağrısı	%2	%1
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nazofarenjit	%11	%9
	Solunum yolu viral enfeksiyonu	%3	%2
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne	%3	%0
Vasküler hastalıkları	Vazodilatasyon	%3	%0
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı	%2	%1
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eritema	%2	%0
	Döküntü	%2	%1

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde günde bir COPAXONE® 20 mg/ml ile tedavi edilen hastalarla haftada üç kez COPAXONE® 40 mg/ml ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında herhangi bir yeni advers reaksiyon görülmemiştir. COPAXONE® 40 mg/ml ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda meydana gelen advers reaksiyonlarla ilgili veriler, cinsiyete dayalı farklılıkları değerlendirmek üzere analiz edilmiştir. Klinik olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu klinik çalışmalardaki hastaların yüzde doksan sekizi beyaz ırk olup çoğunluğu 18 ve 50 yaş arasındaydı. Sonuç olarak veriler, klinik olarak anlamlı yaş gruplarıyla ilgili advers reaksiyon insidans analizi yapmak için yeterli değildir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

COPAXONE®'un onay sonrası kullanımı sırasında, pazara sunulduğundan bu yana COPAXONE® 20 mg/ml ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ve yukarıda belirtilmeyen aşağıdaki yan etkiler tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyonda gönüllü olarak bildirildiğinden sıklığın güvenilir şekilde tahmin edilmesi veya ilaç maruziyeti ile bir nedensellik ilişkisi göstermesi her zaman mümkün değildir.

Tüm Vücut: sepsis; SLE sendromu; hidrosefali; karında büyüme; alerjik reaksiyon; anaflaktoid reaksiyon

Kardiyovasküler Sistem: tromboz; periferik vasküler hastalık; perikardiyal efüzyon; miyokard enfarktüsü; derin tromboflebit; koroner oklüzyon; konjestif kalp yetmezliği; kardiyomiyopati; kardiyomegali; aritmi; anjina pectoris

Sindirim Sistemi: dil ödemi; mide ülseri; hemoraji; karaciğer fonksiyonunda anormallik; karaciğer hasarı; hepatit; eruktasyon; karaciğer sirozu; kolelitiyazis

Kan ve Lenf Sistemi: trombositopeni, lenfoma benzeri reaksiyon, akut lösemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: hiperkolesterolemi

Kas-iskelet Sistemi: romatoid artrit; yaygın spazm

Sinir Sistemi: myelit; menenjit; Merkezi Sinir Sistemi neoplazması; serebrovasküler olay; beyin ödemi; anormal rüyalar; afazi; konvülsiyon; nevralji

Solunum Sistemi: pulmoner emboli; plevral efüzyon; akciğer kanseri

Özel Duyular: glokom, körlük

Ürogenital Sistem: ürogenital neoplazma; idrar anomalisi; over karsinoması; nefrozis; böbrek yetmezliği; meme kanseri; mesane kanseri; sık idrara çıkma

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 (80 mg/gün'e kadar) konusunda birkaç vaka bildirilmiştir. Bu vakalar yukarıda belirtilenler dışında herhangi bir istenmeyen etkiyle bağlantılı değildir (Bkz. Bölüm 4.8.).

80 mg/gün dozun üstündeki dozlarla ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Klinik çalışmalarda, 24 aya kadar, 30 mg/gün'e kadar olan günlük dozlar, yukarıda belirtilen yan etkilerin dışında bir advers etki ile ilişkilendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.8.).

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

ATC kodu: L03AX13

Glatiramer asetat'ın MS hastalarında nasıl etki gösterdiği tam olarak açıklanamamıştır. Ancak MS'in patogenezinin sorumlu olan immün prosesleri değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir. Bu hipotez, miyelin içeren merkezi sinir sisteminden elde edilen materyale karşı immünize edilmiş ve MS için model olarak sık kullanılan hayvanlar üzerinde yapılan deneysel alerjik ensefalomyelitis'in (EAE) patogenezi ile ilgili çalışmalarla doğrulanmıştır. MS'li hastalar ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, glatiramer asetatın, periferde glatiramer asetata özel supresör T-hücrelerini etkileyip aktif duruma geçirdiğini öne sürmektedir.

Relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS)

Toplam 269 hasta, üç kontrollü çalışmada COPAXONE® 20 mg/ml 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.

Ancak COPAXONE®'un tekrarlayan ataklı MS hastalarında yetenek kaybının ilerlemesi üzerinde yararlı bir etkisi olmamıştır.

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

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

Haftada üç defa subkutan yolla uygulanan COPAXONE® 40 mg/ml enjeksiyonunun relaps sıklığını azaltma etkinliğini destekleyen kanıtlar, 12 aylık bir plasebo kontrollü çalışmadan elde edilmiştir. Primer sonuç ölçütü, toplam onaylanan relaps sayısıdır. Sekonder MRI sonuçları arasında, 6. ve 12. aylarda yeni/büyüyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısı ve T1 ağırlıklı imajlardaki artan lezyonların kümülatif sayısı bulunmaktadır.

Toplam 1404 hasta, 2'ye 1 oranında COPAXONE® 40 mg/ml (n=943) veya plaseboya (n=461) randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubu, başlangıç demografisi, MS hastalık karakteristikleri ve MRI parametreleri açısından benzerdir. Hastalar, incelemeden önceki 2 yıl içinde ortalama 2.0 relaps yaşamıştır.

COPAXONE® 40 mg/ml, toplam relaps sayısında %34.4 düşüş ($p<0.0001$), 0.656 risk oranı ve %95 güven aralığı (GA) göstermiştir [0.539 ila 0.799].

COPAXONE® 40 mg/ml ayrıca toplam yeni/büyüyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısında %34.7 düşüş ($p<0.0001$), 0.653 risk oranı göstermiştir [%95 GA, 0.546 ila 0.780]. T1 ağırlıklı imajlardaki artan lezyonların kümülatif sayısı %44.8 oranında düşüş ($p<0.0001$), 0.552 risk oranı göstermiştir [%95 GA, 0.436 ila 0.699].

Aşağıdaki tablo, tedavi amaçlı popülasyonda primer ve sekonder sonuç ölçütü değerlerini içermektedir.

Sonuç Ölçütü	Uyarlanmış Ortalama Tahminler (Relatif risk azalmaları)		P Değeri
	COPAXONE® (40 mg/ml) (n=943)	Plasebo (n=461)	
Klinik Sonuçları			
12 aylık plasebo fazındaki doğrulanmış relaps sayısı	0.331 (%34)	0.505	<0.0001
MRI Sonuçları			
6. ve 12. aylardaki yeni/büyüyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısı	3.650 (%35)	5.592	<0.0001
6. ve 12. aylardaki T1 ağırlıklı imajlardaki artan lezyonların kümülatif sayısı	0.905 (%45)	1.639	<0.0001

Bu 12 aylık araştırmada COPAXONE® tedavisinin disabilite ilerleyişini ya da relaps süresini etkilediğini gösteren bir işaret görülmemiştir.

COPAXONE® tedavisinin primer ya da sekonder progresif hastalık yaşayan hastalarda kullanılması konusunda bir kanıt bulunmamaktadır.

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 güvenilirlik, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksikite 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

COPAXONE® 40 mg/ml kullanıma hazır dolu 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 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 12 kullanıma hazır dolu 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.

Kullanılmayan veya kullanılmış materyaller atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

MED İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3
Ümraniye / İstanbul
Tel : (0216) 656 67 00
Faks : (0216) 290 27 52
www.teva.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/357

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/05/2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ