KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu kalem 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 5.000-9.000 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

Kullanıma hazır kalem içinde enjeksiyonluk çözelti.
Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.
Enjeksiyonluk çözeltinin pH'ı 5,5 - 7'dir 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Her bir COPAXONE® 40 mg/mL PEN enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem sadece tek kullanımlıktır.

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. Glatiramer asetatın çocuklarda ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanımı hakkında herhangi bir öneride bulunmak için yeterli bilgi yoktur. Bunun için, COPAXONE® bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik 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, palpitasyon 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-utck-ebys

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 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 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Bu bölüm, günde bir defa uygulanan COPAXONE® 20 mg/mL dört plasebo-kontrollü çalışmadan ve haftada üç defa uygulanan COPAXONE® 40 mg/mL ile bir plasebo-kontrollü çalışmadan toplanan güvenlilik verilerini sunmaktadır.
Aynı çalışmada COPAXONE® 20 mg/mL (günlük olarak uygulanır) ve 40 mg/mL (haftada üç kez uygulanır) arasında güvenlilik açısından doğrudan bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, palpitasyon 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® 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 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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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		Hipersensitivite	Anafilaktik reaksiyon		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

hastalıkları					
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 Ptosisi, Midriyazis, Optik Atrofi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak hastalıkları			
Kardiyak hastalıkları		Palpitasyonlar*, Taşikardi*	Ekstrasistoller, Sinüs bradikardisi, Proksismal taşikardi		
Vasküler hastalıkları	Vazodilatasyon*		Varikoz Ven		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne*	Öksürük, Mevsimsel Rinit	Apne, Yutma güçlüğü, 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[#]

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, Erektil 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		

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: XXXXXXXX, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

etiketlenmiş olanlardır. Günde 20 mg/mL uygulanan glatiramer asetat ile karşılaştırıldığında haftada üç kez uygulanan glatiramer asetat 40 mg/mL ile özellikle enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonları (ISR) ve enjeksiyondan hemen sonra görülen reaksiyonlar (IPIR) daha az sıklıkta rapor edilmiştir (ISR için: % 70 ve %35,5 ve IPIR için: %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).
- Hiç 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: ≥ 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: ≥ 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
COPAXONE® 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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)
Nüks 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 Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz (Relapsing-Remitting Multipl Skleroz), son 12 ayda en az bir belgelenmiş nüks veya son 24 aydaki en az iki belgelenmiş nüks 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 nüks ile karakterize edilmiştir.

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

Toplam 1.404 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 medyan olarak 2 nüks 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:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sonuç ölçümü	Ayarlanmış ortalama tahminler		P-değeri
	<glatiramer asetat (40 mg/mL) (N=943)	Plasebo (N=461)	
Yıllık nüks oranı (ARR)	0,331	0,505	p<0,0001
Mutlak Risk Farkı* (%95 güven aralıkları)	-0,174 [-0,2841 to -0,0639]		
6 ve 12 aydaki 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 ayda 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 glatiramer asetatın ayarlanmış ortalama ARR değeri ile plasebonun ayarlanmış ortalama ARR değeri arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır.

** Hız oranı haftada üç kez 40 mg 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 (odds 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 güvenlilik verileri

Farmakolojik güvenlilik, 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. İnsan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: YZV0S1HOY1HUYZ1AKQA8SZMKXSHY52W50 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalemleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

COPAXONE® 40 mg/mL kullanıma hazır dolu kalemler, 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 enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalemler kullanılmamışsa ve halen orijinal ambalajındaysa tekrar buzdolabında (2 - 8°C) saklanmaya devam edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, 1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren bir kullanıma hazır dolu enjektör ile entegre kullanıma hazır tek kullanımlık, iğne koruma kalkanına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 4ZW56HCyYHJyZ1VXRG83ZmtxgHY3ZW56 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

sahip yaylı enjektörden oluşur. Kalemin içindeki enjektör, bir tip I renksiz cam enjektör gövdesi, bir 29 gauge paslanmaz çelik iğne ve bir bromobütil kauçuk piston durdurucusundan oluşur.

COPAXONE®, içinde 12 adet 1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem bulunan kutular halinde sunulmaktadır.

Montajı yapılan kalemler doğrudan her biri üç kalem alan plastik kalıplara yerleştirilir. Sonrasında dört plastik kalıp üst üste gelecek şekilde 12'li kalemler şeklinde ambalajlanır.

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

Sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmayan veya kullanılmış materyaller atılmalıdır.

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)

2015 / 357

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2015
Ruhsat yenileme tarihi: 13.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyYnUyZ1AxRG83ZmxXSHY3ZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys