

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COPAXONE® 20 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu enjektör

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

\* Glatiramer asetat, ortalama molar fraksiyonu sırasıyla 0.129-0.153, 0.392-0.462, 0.086-0.100 ve 0.300-0.374 olan L-glutamik asit, L-alanin, L-tyrosine ve L-lysine adındaki dört doğal amino asidi içeren sentetik polipeptidlerin asetat tuzudur. Glatiramer asetatın ortalama moleküler ağırlığı 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

- Multipl sklerozu (MS) düşündürülen tek bir klinik olayı olan hastalarda (Klinik izole sendrom)
- Multipl sklerozun tekrarlayan formları (RRMS – Relapsing Remitting Multipl Skleroz)

COPAXONE®, multipl sklerozu düşündürülen tek bir klinik olayı olan hastalarda (Klinik izole sendrom) klinik olarak kesin multipl skleroza ilerlemeyi ve süre giden nörolojik özürlülük halinin ilerlemesini geciktirmek için endikedir.

COPAXONE®, relapsing-remitting multipl sklerozda, geçmiş iki yıl içinde geçirilmiş ve tam ya da kısmi düzelmeyi izlendiği en az iki nörolojik disfonksiyon atağıyla karakterize ambulator hastalarda (örn. yardımsız yürüyebilen hastalar) klinik atakların sıklığını ve şiddetini 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, günde bir defa 20 mg glatiramer asetat ihtiva eden COPAXONE®'un 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 sonrasında 30 dakika için sağlık personeli tarafından denetlenmelidirler.

Enjeksiyon için hergün 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® bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik 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 uymalıdır. Bu semptomların çoğu kısa sürelidir ve bu durum herhangi bir hasar bırakmadan kendiliğinden geçer. Şiddetli bir advers etki görüldüğünde hasta hemen COPAXONE® tedavisini kesmeli ve kendi doktoru veya herhangi bir doktorla irtibata geçmelidir. Doktorun değerlendirmesine göre semptomatik tedavi uygulanır.

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

Konvülsiyonlar ve/veya anafilaktik veya alerjik reaksiyonlar oldukça az bildirilmiştir.

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

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

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

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

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 reaksiyonlarda 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. 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®'nun 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.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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/Ferilite**

COPAXONE®'nun 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

Tüm klinik çalışmalarda, en sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlardır ve bu durum COPAXONE® kullanan hastaların çoğu tarafından bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarda, bu reaksiyonları en az bir kez bildiren hastaların oranı, COPAXONE® ile tedavide (%70) plasebo ile enjeksiyona (%37) kıyasla daha fazladır. Enjeksiyon bölgesinde en sık görülen reaksiyonlar; eritem, ağrı, kütle 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® kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında, COPAXONE® kullananların %31'i, plasebo kullananların ise %13'ü tarafından bildirilmiştir.

COPAXONE® ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alanlara kıyasla daha sık görülen tüm advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu veriler, 36 aya kadar COPAXONE® ile tedavi edilen toplam 512 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 509 hastayla sürdürülen dört merkezi, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiştir. Tekrarlayan ataklar ile seyreden MS (RRMS)'te yapılan üç çalışmaya, 35 ay kadar COPAXONE® ile tedavi edilen 269 hasta ve

plasebo ile tedavi edilen 271 hasta dahil edilmiştir. Birinci klinik epizodu yaşayan ve klinik olarak kesin MS geliştirmeye ilişkin yüksek risk taşıdığı belirlenen hastalarda yapılan dördüncü çalışmaya, 36 aya kadar COPAXONE® ile tedavi edilen 243 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 238 hasta dahil edilmiştir.

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

<i>Sistem Organ Sınıfı (SOS)</i>	<i>Çok Yaygın (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Yaygın (<math>\geq 1/100</math> ila <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Yaygın Olmayan (<math>\geq 1/1.000</math> ila <math>&lt; 1/100</math>)</i>
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Enfeksiyon, Grip	Bronşit, Enterogastirit, Herpes Simplex, Otitis Media, Rinit, Dişte abse, Vajinal Kandidiyazis*	Abse, Selülit, Furonkül, Herpes zoster, Pyelonefrit
Benign, Malign ve Tanımlanmamış Neoplazmlar (Kist ve Polipler dahil)		Ciltte benign neoplazm, Neoplazm	Cilt Kanseri
Kan ve Lenfatik Sistem Bozuklukları		Lenfadenopati*	Lökositoz, Lökopeni, Splenomegali, Trombositopeni, Anormal lenfosit morfolojisi
İmmün Sistem Bozuklukları		Hipersensitivite	
Endokrin Bozukluklar			Guatr, Hipertirodizm
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları		Anoreksi, Kilo Alımı*	Alkol İntoleransı, Gut, Hiperlipidemi, Kanda sodyum artışı, Serum ferritin azalması
Psikiyatrik Bozukluklar	Anksiyete*, Depresyon	Sinirlilik*	Anormal Rüyalar, Konfüzyonal Durum, Öfori, Halüsinasyon, Düşmanca Davranış, Mani, Kişilik Bozukluğu, İntihar Girişimi
Sinir Sistemi Bozuklukları	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 Bozuklukları		Diplopi, Göz Bozukluğu*	Katarakt, Korneal Lezyon, Göz kuruluğu, Gözde Hemoraji, Göz Kapağı Ptosisi, Midriyazis, Optik Atrofi

Kulak ve Labirent Bozuklukları		Kulak Bozuklukları	
Kardiyak Bozukluklar		Palpitasyonlar*, Taşikardi*	Ekstrasistoller, Sinüs bradikardisi, Proksimal taşikardi
Vasküler Bozukluklar	Vazodilatasyon*		Varikoz Ven
Solunum Bozuklukları, Torakik ve Mediastinal Bozukluklar	Dispne*	Öksürük, Mevsimsel Rinit	Apne, Yutma güçlüğü, Epistaksis, Hiperventilasyon, Laringospazm, Akciğer Bozukluğu
Gastrointestinal Bozukluklar	Bulanti*	Anorektal Bozukluk, Konstipasyon, Diş Çürüğü, Dispepsi, Disfaji, Fekal İnkontinens, Kusma*	Kolit, Kronik polip, Enterokolit, Erüktasyon, Özofagus Ülseri, Peridontit, Rektal Hemoraji, Tükürük Bezinde Büyüme
Hepatobilyer Bozukluklar		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelityazis, Hepatomegali
Cilt ve Subkutan Doku Bozuklukları	Döküntü*	Ekimoz, Hiperhidroz, Kaşıntı, Cilt Bozukluğu*, Ürtiker	Anjiyoödem, Kontakt Dermatit, Eritema Nodosum, Cilt Nodülü
Kas-iskelet Bozuklukları ve Bağ Dokusu Bozuklukları	Artralji, Sırt Ağrısı*	Boyun Ağrısı	Artrit, Bursit, Yan Ağrısı, Kas atropisi, Osteoartrit
Renal ve Üriner Bozukluklar		İdrar Tutamama, Pollaküri, Üriner Retansiyon	Hematüri, Böbrektaşı, Üriner Kanal Bozukluğu, İdrar Anormalliği
Hamilelik, Puerperium ve Perinatal Durumlar			Düşük
Üreme Sistemi, ve Meme Bozuklukları			Memede Büyüme, Eretil Disfonksiyon, Pelvik Prolapse, Priapizm, Prostat Bozukluğu, Smear Serviks Anormalliği, Testis Bozukluğu, Vajinal Hemoraji, Vulvovajinal Bozukluk
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yeri Bozuklukları	Asteni, Göğüs Ağrısı*, Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları*§, Ağrı*	Üşüme*, Yüzde Ödem*, Enjeksiyon yeri atrofisi*, Lokal Reaksiyon*, Periferik Ödem*, Ödem, Pireksi	Kist, Hangover, Hipotermi, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz Membran Bozukluğu
Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedür Komplikasyonları			Aşılama Sonrası Sendromu

\* : COPAXONE® tedavi grubundaki hastalarda plasebo grubuna kıyasla % 2'den daha fazla oranda görülmüştür.

§ : '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.

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

Kontrolsüz klinik çalışmalarda COPAXONE® kullanan MS hastalarından ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen bilgilere göre seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) anafilaktoid reaksiyon raporları toplanmıştır.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

COPAXONE® ile doz aşımı (80 mg/gün'e kadar) konusunda bir kaç 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 etki göstermemiştir. (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: Diğer İmmünomodülatörler ve Sitokinler

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 asetatı özel supresör T-hücrelerini etkileyip aktif duruma geçirdiğini öne sürmektedir.

#### RRMS:

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

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

En büyük kontrollü çalışmada, nükslerin oranı glatiramer asetat kullanıldığında plaseboya oranla %32 azalarak , 1.98 den 1.34' e gerilemiştir.

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

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 delil yoktur.

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

MS'i düşündüren tek klinik vaka:

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

Üç yıla kadar süren plasebo kontrollü dönemde, Poser kriterlerine göre COPAXONE®, istatistiksel açıdan önemli ve klinik açıdan anlamlı bir şekilde ilk klinik vakadan klinik olarak kesin multipl skleroza (CDMS) kadar ilerlemeyi geciktirmiş olup, bu durum %45'lik bir risk azaltmasına karşılık gelir (Risk Oranı = 0.55; %95 CI [0.40; 0.77], p-değeri=0.0005). CDMS'e geçen hastaların yüzdesi plasebo grubu için %43 ve COPAXONE® grubu için %25'tir.

COPAXONE® tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığındaki faydalı etkisi, yeni T<sub>2</sub> lezyonlarının sayısı ve T<sub>2</sub> lezyon volümü olmak üzere iki sekonder MR dönüm noktasında da gösterilmiştir.

İkinci atak geliştirmeye ilişkin yüksek riskte olan popülasyonu belirlemek için çeşitli taban çizgisi özellikleri gösteren hastalarda post-hoc alt grup analizleri yapılmıştır. Gd gelişimli en az bir T<sub>1</sub> lezyonu olan ve 9 ya da daha fazla T<sub>2</sub> lezyonu olan MR taban çizgili denekler için, CDMS'e geçiş 2.4 yılda plasebo deneklerinin %50'sinde kesinken bu durum, COPAXONE® deneklerinin %28'inde kesindi. Taban çizgisinde 9 veya daha fazla T<sub>2</sub> lezyona sahip denekler için CDMS'e geçiş 2.4 yılda plasebo deneklerinin %45'inde kesinken bu durum, COPAXONE® deneklerinin %26'sında kesindi. Ancak, çalışma temel olarak ikinci vakaya geçiş süresini değerlendirmek üzere tasarlandığından erken COPAXONE® tedavisinin hastalığın uzun süreli evrimi üzerindeki etkisi bu yüksek riskli alt gruplarda bile bilinmemektedir. Her durumda, tedavi yalnızca yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda düşünülmelidir.



Plasebo kontrollü fazda gösterilen etki, 5 yıla kadar süren uzun süreli takip periyodunda da devam etmiştir. İlk klinik vakadan CDMS'e kadar ilerleme süresi, gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında erken COPAXONE® tedavisi ile uzamıştır; bu da geç tedavi ile karşılaştırıldığında erken tedavide %41'lik bir risk azaltımını yansıtır (Risk Oranı = 0.59; %95 CI [0.44; 0.80], p-değeri=0.0005). Gecikmiş Başlangıç grubunda olan ve ilerleme gösteren deneklerin oranı (%49.6), Erken Başlangıç grubundakilerin oranı (%32.9) ile karşılaştırıldığında daha yüksekti.

Gd gelişimli yeni T<sub>1</sub> lezyonlarda (%54 oranında azalmış; p<0.0001), yeni T<sub>2</sub> lezyonlarda (%42 oranında azalmış; p<0.0001) ve yeni T<sub>1</sub> hipointens lezyonlarda (%52 oranında azalmış; p<0.0001) tüm çalışma süresi boyunca yıllık lezyon sayısında, gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında zaman açısından erken tedavi lehine tutarlı bir etki gözlenmiştir. Tüm çalışma süresi boyunca ölçülen Gd gelişimli yeni T<sub>1</sub> lezyonların toplam sayısı (%46 oranında azalmış; p=0.001), Gd gelişimli yeni T<sub>1</sub> lezyon volümü (-0.06 ml'lik ortalama fark; p<0.001) ve yeni T<sub>1</sub> hipointens lezyonlarının toplam sayısı (%46 oranında azalmış; p<0.001) açısından gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında erken tedavi lehine azalmalara ilişkin bir etki gözlenmiştir.

5 yıllık olarak hipointens T1 lezyon volümü veya beyin atrofisi için Erken Başlangıç veya Gecikmiş Başlangıç kohortları arasında kayda değer farklar gözlenmemiştir. Ancak, son gözlemlenen değerde beyin atrofisi analizi (tedavi maruz kalmasına göre ayarlanmış) GA ile erken tedavi lehine bir azalma göstermiştir (beyin hacmindeki yüzde değişiklik ortalama farkı %0.28'di; p=0.0209).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

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

## 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

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

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

COPAXONE® çözeltisi kullanıma hazır dolu enjektör içinde bulunmaktadır.

Her karton kutu içinde 28 kullanıma hazır dolu enjektör bulunmaktadır.

Enjektör içindeki çözeltinin miktarı 1.0 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.  
Veko Giz Plaza, Maslak Mah., Meydan Sk.  
No: 3, Kat: 5-6 Maslak-Şişli/İstanbul  
Tel : 0(212) 367 91 00  
Faks : 0(212) 290 24 80  
www.teva.com.tr

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

120/61

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2006  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ