

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLATRO 20 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır 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

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.
Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

GLATRO, multipl sklerozu düşündüren 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.

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

GLATRO 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 GLATRO'nun 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: GLATRO 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 her gün 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: GLATRO 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 GLATRO almakta olan 12 ila 18 yaş arasındaki ergenlerdeki güvenlik profilinin yetişkinlerde görülen ile benzer olduğunu ileri sürmektedir. GLATRO'nun 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımına yönelik herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle GLATRO bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: GLATRO özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GLATRO glatiramer asetat veya mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLATRO'nun tek tavsiye edilen uygulama yolu subkutandır. İntravenöz veya intramüsküler yollardan uygulanmamalıdır.

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

Tedaviyi yapan doktor, GLATRO enjeksiyonunun ardından bir kaç dakika içinde vazodilatasyon (kızarma), göğüs ağrısı, dispne, palpitasyon veya taşikardi gibi reaksiyonlardan en az birinin görülebileceği konusunda hastayı uyarmalıdır. Bu semptomların çoğu kısa sürelidir ve bu durum herhangi bir hasar bırakmadan kendiliğinden geçer. Şiddetli bir advers etki görüldüğünde hasta hemen glatiramer asetat 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 GLATRO 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 GLATRO kullanımı kesilmelidir.

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 temel değerin biraz üstünde sabitlenmiştir.

Bu zamana kadar elde edilen sonuçlar, glatiramer asetat-reaktif antikorların nötralize edici olmadığını ve oluşumlarının glatiramer asetat'ın klinik etkinliğini etkilemediğini göstermektedir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLATRO ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir.

İnterferon beta etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Mevcut klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimden edinilen bilgiler, 28 güne kadar eş zamanlı kortikosteroid kullanımı dahil, MS hastalarında yaygın olarak kullanılan tedaviler ile glatiramer asetat 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. Teorik olarak GLATRO, 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)

Gebe kadınlara yönelik mevcut verilerde glatiramer asetat tedavisi ile herhangi bir malformatif veya fetal/neonatal toksisite olduğuna gösteren bir bulgu yoktur.

Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. İlacın kullanımına karar verirken anne ve çocuk üzerindeki olası riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, glatiramer asetat'ın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. 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 GLATRO uygulanırken önlem alınmalı ve ilacın anne ve çocuk üzerindeki relatif riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir. 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

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 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 duyarlılık, seyrek meydana gelen lipoatrofi ve cilt nekrozudur.

Glatiramer asetat 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, glatiramer asetat kullanan hastalar ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında, glatiramer asetat kullananların %31'i, plasebo kullananların ise %13'ü tarafından bildirilmiştir.

Glatiramer asetat ile tedavi edilen hastalarda, plasebo alanlara kıyasla daha sık görülen tüm advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu veriler, 36 aya kadar glatiramer asetat 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 glatiramer asetat 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 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 ($\geq 1/10$)</i>	<i>Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)</i>	<i>Yaygın Olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)</i>
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Enfeksiyon, Grip	Bronşit, Enterogastritit, Herpes Simplex, Otitis Media, Rinit, Dişte abse, Vajinal Kandidiyazis*	Abse, Selülit, Furonkül, Herpes zoster, Pylonefrit
(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 Rüylar, 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, Midryazis, 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, Kronik 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 yolu hastalıkları		İdrar Tutamama, Pollaküri, Üriner Retansiyon	Hematüri, Böbrektaşı, Üriner Kanal Bozukluğu, İdrar Anormalliği
Üreme ve meme hastalıkları			Düşük
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları			Memede dolgunluk, Erektile Disfonksiyon, Pelvik Prolapse, Priapizm, Prostat Bozukluğu, Smear Serviks 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 atrofisi♣, 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

* : Glatiramer asetat 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 glatiramer asetat'ın bilinen risk profilinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Glatiramer asetat'ın onay sonrası kullanımı sırasında, pazara sunulduğundan bu yana glatiramer asetat 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

Glatiramer asetat 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: 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.

RRMS:

Toplam 269 hasta, üç kontrollü çalışmada glatiramer asetat 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 glatiramer asetat, 25 kişi Plasebo) katıldığı 2 yıllık bir çalışmadır. İkinci çalışmada aynı dahil olma kriteri uygulanmış ve 35 ay süresince 251 hasta (125 kişi glatiramer asetat, 126 kişi Plasebo) dahil edilmiştir. Üçüncü çalışma 239 hastanın (119 kişi glatiramer asetat, 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.

Glatiramer asetat 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 glatiramer asetat ile tedavi gören 103 hastanın verilerine ulaşmak mümkündür. Ayrıca glatiramer asetat^{□□}, tekrarlayan ataklı MS' in MRI parametrelerinde plaseboya kıyasla daha yararlı etkiler göstermiştir.

Ancak glatiramer asetat'ın tekrarlayan ataklı MS hastalarında yetenek kaybının ilerlemesi üzerinde yararlı bir etkisi olmamıştır.

Glatiramer asetat tedavisinin nüksün süresi ve şiddeti üzerine bir etkisi olduğuna dair bir delil yoktur.

Glatiramer asetat'ın primer ve sekonder progresif hastalığı olan MS hastalarında kullanımıyla ilgili henüz bir bilgi yoktur.

MS'i düşündüren tek klinik vaka:

481 hastanın (243 kişi glatiramer asetat, 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 glatiramer asetat'a randomize edilen 243 hastadan 198'i, açık etiketli fazda glatiramer asetat tedavisine devam etmiştir. Başlangıçta plaseboya randomize edilen 238 hastadan 211'i, açık etiketli fazda glatiramer asetat tedavisine geçmiştir.

Üç yıla kadar süren plasebo kontrollü dönemde, Poser kriterlerine göre glatiramer asetat, 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 glatiramer asetat grubu için %25'tir.

Glatiramer asetat tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında faydalı etkisi, yeni T₂ lezyonlarının sayısı ve T₂ 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 T₁ lezyonu olan ve 9 ya da daha fazla T₂ lezyonu olan MR taban çizgili denekler için, CDMS'e geçiş 2.4 yılda plasebo deneklerinin %50'sinde kesinken bu durum, glatiramer asetat deneklerinin %28'inde kesindi. Taban çizgisinde 9 veya daha fazla T₂ lezyona sahip denekler için CDMS'e geçiş 2.4 yılda plasebo deneklerinin %45'inde kesinken bu durum, glatiramer asetat deneklerinin %26'sında kesindi. Ancak, çalışma temel olarak ikinci vakaya geçiş süresini değerlendirmek üzere tasarlandığından erken glatiramer asetat 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 glatiramer asetat 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 T₁ lezyonlarda (%54 oranında azalmış; p<0.0001), yeni T₂ lezyonlarda (%42 oranında azalmış; p<0.0001) ve yeni T₁ 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 T₁ lezyonların toplam sayısı (%46 oranında azalmış; p=0.001), Gd gelişimli yeni T₁ lezyon volümü (-0.06 ml'lik ortalama fark; p<0.001) ve yeni T₁ 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 güvenlik verileri

Farmakolojik güvenilirlik, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, glatiramer asetat'ın 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 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 hassas 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.

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 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır enjektörleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

GLATRO 20 mg/ml 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 20 mg/ml 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 28 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.

Kullanılmayan veya kullanılmış materyaller atılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/107

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLATRO 40 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml 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-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

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.
Görünür partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLATRO, 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. 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 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: GLATRO 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: GLATRO özel olarak renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde glatiramer asetatın güvenilirliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Glatiramer asetatın çocuklarda ve 18 yaş altındaki 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 glatiramer asetat veya mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLATRO'nun tek tavsiye edilen uygulama yolu subkutandır. İntravenöz veya intramüsküler yollardan uygulanmamalıdır.

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. 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 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 GLATRO 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 GLATRO kullanımı kesilmelidir.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLATRO ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir.

İnterferon beta etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Eşzamanlı kortikosteroid uygulaması alan glatiramer asetat hastalarında enjeksiyon yeri reaksiyonlarının insidansında bir 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 glatiramer asetat, 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)

Gebe kadınlara yönelik mevcut verilerde glatiramer asetat tedavisi ile herhangi bir malformatif veya fetal/neonatal toksisite olduğuna gösteren bir bulgu yoktur. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. İlacın kullanımına karar verirken anne ve çocuk üzerindeki olası riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Glatiramer asetat 20 mg/ml'nin gebe kadınlara yönelik mevcut verilerde herhangi bir malformatif veya fetal/neonatal toksisite olduğuna gösteren bir bulgu yoktur.

Glatiramer asetat 40 mg/ml'nin kullanımına ilişkin veriler bu bulgularla tutarlıdır. Bugüne kadar, önemli hiç bir epidemiyolojik veri mevcut değildir. Tedbir amaçlı olarak, anneye yararı fetüse oluşturacağı riske daha ağır basmadıkça, hamilelik süresince GLATRO kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Glatiramer asetatın, metabolitlerinin veya antikorlarının insan sütüne geçme derecesiyle ilgili veri mevcut değildir.

Sıçanlarda, hamilelik boyunca ve emzirme döneminde doz uygulanan annelerin yavrularında vücut ağırlığı artışındaki hafif bir azalma haricinde yavrular üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmeyi kesme veya GLATRO tedavisini kesme/tedaviye başlamama için çocuğu emzirmenin faydası ve annenin tedavisinin faydası göz önünde bulundurularak bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir. 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

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

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. Bu semptomlar, ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar olarak tanımlanır. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonların 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, plasebo alanlara kıyasla daha sık görülen tüm advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. 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 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 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.

<i>Sistem Organ Sınıfı (SOS)</i>	<i>Çok Yaygın ($\geq 1/10$)</i>	<i>Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)</i>	<i>Yaygın Olmayan ($\geq 1/1.000$ 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, Midryazis, 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 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
Hepato-bilier hastalıkları		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelityazis, Hepatomegali
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 atropisi, Osteoartrit
Böbrek ve idrar yolu 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, Servikal Smear Anormalliği, Testis Rahatsızlığı, Vajinal Hemoraji, Vulvovajinal Rahatsızlık
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Asteni, Göğüs Ağrısı*, Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları*§, Ağrı*	Üşüme*, Yüzde Ödem*, Enjeksiyon yeri atrofisi*, Lokal Reaksiyon*, Periferik Ödem*, Ödem, Pireksi	Kist, Hangover, Hipotermi, Enjeksiyon sonrası erken reaksiyon, İnflamasyon, Enjeksiyon yeri nekrozu, Mukoz Membran Bozukluğu
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.

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.

Kontrolsüz klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde glatiramer asetat ile tedavi edilen MS hastalarından seyrek görülen ($\geq 1 / 10000$ ila $< 1 / 1000$) anafilaktoid reaksiyon raporları toplanmıştır.

Haftada üç defa uygulanan 40 mg/ml : Glatiramer asetat

Glatiramer asetat 40 mg / ml'nin güvenliği, haftada üç kez 40 g / 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.

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 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:

- Kontrolsüz klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde 20 mg/ml glatiramer asetat ile tedavi edilen MS hastalarında seyrek olarak ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) anafilaktik yanıt görülmüştür. Bu oran 40 mg/ml glatiramer asetat alan hastalarda %0.3 olarak rapor edilmiştir (Yaygın olmayan: $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$).
- 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: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$).
- Pazarlama sonrası deneyimde, 20 mg/ml glatiramer asetat ile tedavi edilen MS hastalarında da, 40 mg/ml glatiramer asetat için her biri bir hasta (%0.1) tarafından rapor edilen, seyrek olarak görülen 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

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

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)

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 nökslerin 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 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 medyan olarak 2 nöks 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 Ölçütü	Ayarlanmış Ortalama Tahminler		P Değeri
	< Glatiramer asetat (40 mg/ml) (n=943)	Plasebo (n=461)	
Yıllık nöks 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. 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 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 güvenlik verileri

Farmakolojik güvenilirlik, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksosite 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 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır enjektörleri ışıktan korumak için karton kutunun içinde saklayınız.

GLATRO 40 mg/ml 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 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.

Kullanılmayan veya kullanılmış materyaller atılmalıdır.

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

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