

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİA 20 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLESİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti, kullanıma hazır dolu enjektör başına 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 maddeler:

1 ml enjeksiyonluk çözelti;

Mannitol 40.00 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.

Şeffaf, renksiz ya da sarımtırak, gözle görünür yabancı partikül bulundurmeyen 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)

GLİA, multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastalarda (klinik izole sendrom) klinik olarak kesin multipl skleroza ilerlemeyi ve süre giden nörolojik özür lülük halinin ilerlemesini geciktirmek için endikedir.

GLİA, 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.

GLİA 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 GLİA'nın 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:

GLİA 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.

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:

GLİA'nın içeriğindeki glatiramer asetat 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 glatiramer asetat almakta olan 12 ila 18 yaş arasındaki ergenlerdeki güvenlik profilinin yetişkinlerde görülen ile benzer olduğunu ileri sürmektedir. GLİA'nın

içeriğindeki glatiramer asetatın 12 yaşın atındaki çocuklarda kullanımına yönelik herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle GLİA bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

GLİA'nın içeriğindeki glatiramer asetat özel olarak yaşlılarda çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GLİA, glatiramer asetat veya mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir; Kesin olarak gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLİA'nın tek tavsiye edilen uygulama yolu subkutandır. İntravenöz veya intramüsküler yollardan uygulanmamalıdır.

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

Tedaviyi yapan doktor, GLİA 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 bu durum herhangi bir hasar bırakmadan kendiliğinden geçer. Şiddetli bir advers etki görüldüğünde hasta hemen GLİA 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 GLİA 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 GLİA kullanımı kesilmelidir.

Glatiramer asetat-reaktif antikolar, glatiramer asetat 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 antikörlerin nötralize edici olmadığını ve oluşumlarının GLİA'nın içeriğindeki glatiramer asetatın klinik etkinliğini etkilemediğini göstermektedir.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda, GLİA 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.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 40.00 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glatiramer asetat ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir.

İnterferon beta etkileşimi ile ilgili veri yoktur.

Glatiramer asetat ile birlikte kortikosteroid kullanan hastalarda, enjeksiyon bölgesinde oluşan reaksiyonlarda artış görülmüştür.

In-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 GLİA 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)

GLİA'nın 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 GLİA uygulanırken önlem alınmalı ve ilacın anne ve çocuk üzerindeki relatif riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

GLİA'nın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GLİA'nın 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 duyarlılıktır.

GLİA 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).

Sistem Organ Sınıfı (SOS)	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Enfeksiyon, grip	Bronşit, enterogastirit, 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 intoleransı, gut, hiperlipidemi, kanda sodyum artışı, serum ferritin azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete*, depresyon	Sinirlilik*	Anormal rüyalar, konfüzyonel durum, öfori, halüsinasyon, düşmanca davranış, mani, kişilik bozukluğu, intihar 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, neromusküler blokaj, nistagmus, felç, peroneal sinir palsi, stupor, görme alanı defekti
Göz hastalıkları		Diplopi, göz bozukluğu*	Katarakt, korneal lezyon, göz kuruluğu, gözde hemoraji, göz kapağı ptosisi, midriyazis, optik atrofi
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak hastalıkları	
Kardiyak hastalıklar		Palpitasyonlar*, taşikardi*	Ekstrasistoller, sinüs bradikardisi, proksimal taşikardi
Vasküler hastalıklar	Vazodilatasyon*		Varikoz ven
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne*	Öksürük, mevsimsel rinit	Apne, yutma güçlüğü, epistaksis, hiperventilasyon, laringospazm, akciğer bozukluğu
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı*	Anorektal bozukluk, konstipasyon, dış çürüğü, dispepsi, disfaji, fekal inkontinens, kusma*	Kolit, kronik polip, enterokolit, erüktasyon, özofagus ülseri, peridontit, rektal hemoraji, tükürük bezinde büyüme
Hepato-bilier hastalıklar		Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Kolelityazis, hepatomegali
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü*	Ekimoz, hiperhidroz, kaşıntı, cilt bozukluğu*, ürtiker	Anjiyoödem, kontakt dermatit, eritema nodosum, cilt nodülü
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, sırt ağrısı*	Boyun ağrısı	Artrit, bursit, yan ağrısı, kas atropisi, osteoartrit
Böbrek ve idrar hastalıkları		İdrar tutamama, pollaküri, üriner retansiyon	Hematüri, böbrektaşı, üriner kanal bozukluğu, idrar anormalliği

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları			Düşük
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları			Memede dolgunluk, erektil disfonksiyon, pelvik prolapse, priapizm, prostat bozukluğu, smear serviks anormalliği, testis bozukluğu, vajinal hemoraji, vulvovajinal bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	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, inflamasyon, 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 asetatın bilinen risk profilinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Glatiramer asetatın 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 pektoris

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; nevralsi

Solunum sistemi: Pulmoner emboli; plevral efüzyon; akciğer kanseri

Özel duyu: Glukom, 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 asetatın 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 ensefalomyelitisin (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 asetatın 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 asetatın 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 asetata 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 karşılaştırıldığındaki 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 güvenilirlik verileri

Farmakolojik güvenilirlik, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, GLİA'nın 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 asetatın 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 GLİA başka bir ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

GLİA, 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 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.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biocon Limited Lisansı ile

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad. No:4

34467 Maslak/Sarıyer/İSTANBUL

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2017/227

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ