

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) glatirameru byly přijaty tyto vědecké závěry:

Poškození jater

Vzhledem k dostupným datům o závažném poškození jater z klinických studií a spontánních hlášení, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi glatiramerem a závažným poškozením jater za prokázanou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících glatiramer mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Potrat

S ohledem na dostupná data o potratech z klinických studií, literatury a spontánních hlášení je výbor PRAC toho názoru, že kauzální souvislost mezi glatiramerem a potraty je nepravděpodobná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících glatiramer mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se glatirameru skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících glatiramer zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem glatirameru nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

Platí pro síly 20 mg/ml a 40 mg/ml:

- Bod 4.4

Varování má být upraveno následně:

Byly pozorovány vzácné případy těžkého poškození jater (včetně hepatitidy se žloutenkou, selhání jater a v ojedinělých případech transplantace jater). K poškození jater došlo několik dní až let po zahájení léčby přípravkem <přípravek>. **Většina případů závažného poškození jater odezněla po přerušení léčby.** ~~Současně byla u těchto případů hlášena~~ **V některých případech se tyto reakce vyskytly za přítomnosti** nadměrné konzumace alkoholu, existujícího nebo dříve se vyskytujícího poškození jater a s použitím dalších potenciálně hepatotoxických léků. **Pacienti mají být pravidelně sledováni z hlediska známek poškození jater a mají být poučeni, aby v případě příznaků poškození jater okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.** V případě klinicky těžkého poškození jater je potřeba zvážit ukončení používání přípravku <přípravek>.

- Bod 4.8

Bod nad tabulkou nežádoucích účinků by měl být změněn takto:

~~Všechny nežádoucí reakce, které byly hlášeny častěji u pacientů používajících <Copaxon> <glatirameracetát 20 mg/ml> než u pacientů užívajících placebo, jsou uvedeny v následující tabulce,~~ **Nežádoucí účinky zjištěné na základě klinických studií a zkušeností po uvedení na trh** jsou uvedeny v následující tabulce. ~~Tato data~~ **Data z klinických studií** byla odvozena ze čtyř pivotních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií s celkem 512 pacienty léčenými glatirameracetátem v dávce 20 mg/den a 509 pacienty užívajícími placebo po dobu až 36 měsíců. Tři studie týkající se relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS) zahrnovaly celkem 269 pacientů léčených glatirameracetátem v dávce 20 mg/den a 271 pacientů užívajících placebo po dobu až 35 měsíců. Čtvrtá studie u pacientů, u nichž se objevila první klinická epizoda a u nichž bylo zjištěno vysoké riziko rozvoje klinicky potvrzené RS, zahrnovala 243 pacientů léčených glatirameracetátem v dávce 20 mg/den a 238 pacientů užívajících placebo po dobu až 36 měsíců.

Následující nežádoucí účinky by měly být přidány do SOC Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí Vzácné:

Toxická hepatitida, poškození jater

Následující nežádoucí účinky by měly být přidány do SOC Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí „není známo“:

Selhání jater*

U nežádoucího účinku Selhání jater má být doplněna poznámka pod čarou, která má být uvedena v tabulkovém seznamu nežádoucích účinků v tomto znění:

***Bylo hlášeno několik případů transplantace jater.**

Následující odstavec má být odstraněn z bodu 4.8

Při použití přípravku <přípravek> byly v postmarketingové zkušenosti hlášeny vzácné případy těžkého poškození jater (včetně hepatitidy se žloutenkou, selhání jater a v ojedinělých případech transplantace jater). Většina případů těžkého poškození jater vyústila v ukončení léčby. Jaterní příhody se vyskytly do několika dní až let po zahájení léčby přípravkem <přípravek>. V případě klinicky těžkého poškození jater je potřeba zvážit ukončení používání přípravku <přípravek>.

Souhrn údajů o přípravku

Platí pro síly 20 mg/ml a 40 mg/ml:

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být odstraněn:

Potrat

Příbalová informace

Část 4. Možné nežádoucí účinky

Tento bod má být upraven následně:

Potíže s játry

Vzácně se při použití přípravku <přípravek> mohou vyskytnout potíže s játry nebo zhoršení potíží s játry, včetně selhání jater (**v některých případech s nutností transplantace jater**).

Příbalová informace

Část 4. Možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinek má být odstraněn:

Potrat

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v červenci 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. září 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. listopadu 2021