

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την γλατιραμέρη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ηπατική βλάβη

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με σοβαρή ηπατική βλάβη από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης, της υποχώρησης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (de-challenge) ή/και της επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά την επανέναρξη της χορήγησης του φαρμάκου (re-challenge), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της γλατιραμέρης και σοβαρής ηπατικής βλάβης έχει τεκμηριωθεί. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν γλατιραμέρη πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Αποβολή

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με αποβολή εγκυμοσύνης από κλινική(ές) δοκιμή(ές), τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της γλατιραμέρης και αποβολής εγκυμοσύνης είναι απίθανη. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν γλατιραμέρη πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την γλατιραμέρη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) γλατιραμέρη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γλατιραμέρη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Εφαρμόζεται στις περιεκτικότητες 20 mg/ml και 40 mg/ml:

- Παράγραφος 4.4

Μια προειδοποίηση πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόσχευσης). Η ηπατική βλάβη προέκυψε σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με <προϊόν>. **Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης εξαφανίστηκαν με τη διακοπή της θεραπείας.** ~~Οι ταυτόχρονες συνθήκες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις περιελάμβαναν~~ **Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε συνδυασμό με** υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, προϋπάρχουσα ή ιστορικό ηπατικής βλάβης και χρήση άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων. **Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για σημεία ηπατικής βλάβης και να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης.** Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του <προϊόν>.

- Παράγραφος 4.8

Η παράγραφος πάνω από τον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται ~~όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν~~ **συχνότερα από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε <το Coraxone> <γλατιραμέρη οξική 20 mg/ml> έναντι εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο** **οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.** Τα στοιχεία αυτά **Τα στοιχεία από τις κλινικές δοκιμές** προέρχονται από τέσσερις κεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν 512 ασθενείς, όπου χορηγήθηκε γλατιραμέρη οξική 20 mg/ημέρα και 509 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες. Σε τρεις δοκιμές στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλατιραμέρη οξική 20 mg/ημέρα και 271 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα μέχρι και 35 μήνες. Η τέταρτη δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο και είχαν προσδιοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικά επιβεβαιωμένης πολλαπλής σκλήρυνσης περιελάμβανε 243 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλατιραμέρη οξική 20 mg/ημέρα και 238 ασθενείς όπου χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο μέχρι και 36 μήνες.

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) πρέπει να προστεθεί(ούν) υπό την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, με συχνότητα Σπάνιες:

Τοξική ηπατίτιδα, Ηπατική βλάβη

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) πρέπει να προστεθεί(ούν) υπό την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων, με συχνότητα «μη γνωστές»:

Ηπατική ανεπάρκεια*

Μια υποσημείωση πρέπει να προστεθεί για την ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (ADR) Ηπατική ανεπάρκεια και να τοποθετηθεί κάτω από τον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την ακόλουθη διατύπωση:

***Λίγες περιπτώσεις αναφέρθηκαν με μεταμόσχευση ήπατος.**

Η ακόλουθη παράγραφος πρέπει να αφαιρεθεί από την παράγραφο 4.8

~~Σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας με ίκτερο, της ηπατικής ανεπάρκειας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις της ηπατικής μεταμόσχευσης) έχουν αναφερθεί με το <προϊόν> στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης εξαφανίστηκαν με τη διακοπή της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβάματα προέκυψαν σε ημέρες έως χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας με <προϊόν>. Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του <προϊόν>.~~

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Εφαρμόζεται στις μορφοποιήσεις 20 mg/ml και 40 mg/ml:

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) πρέπει να αφαιρεθεί(ούν):

Αποβολή

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτή η παράγραφος πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Ηπατικά προβλήματα

Τα ηπατικά προβλήματα ή η επιδείνωση των ηπατικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας (**ορισμένες περιπτώσεις οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος**), μπορούν να εμφανιστούν σπάνια με το <προϊόν>.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) πρέπει να αφαιρεθεί(ούν):

Αποβολή

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούλιο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	6 Σεπτεμβρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Νοεμβρίου 2021