

BILAG I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for glatiramer, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Lever-skade

Set i lyset af tilgængelige data om svær leverskade fra kliniske studier og spontane rapporter, herunder nogle tilfælde med et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv *de-challenge* og/eller *rechallenge*, anser PRAC det for fastlagt, at der er et kausalt forhold mellem glatiramer og svær leverskade. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder glatiramer, skal ændres i henhold hertil.

Abort

Set i lyset af tilgængelige data om abort kliniske studier, litteraturen og spontane rapporter, anser PRAC det for at være usandsynligt, at der er et kausalt forhold mellem glatiramer og abort. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder glatiramer, skal ændres i henhold hertil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for glatiramer er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder glatiramer, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende glatiramer allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Gælder for styrkerne 20 mg/ml og 40 mg/ml:

- Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres på følgende måde:

Sjældne tilfælde af alvorlig leverskade (herunder hepatitis med gulsot, leversvigt og i enkeltstående tilfælde levertransplantation) er blevet rapporteret. Leverskade forekom inden for dage til år efter påbegyndt behandling med <præparat>. **De fleste tilfælde af svær leverskade ophørte ved seponering af behandlingen.** ~~Samtidige tilstande, som blev rapporteret i disse tilfælde, omfattede~~ **noogle tilfælde er disse reaktioner forekommet ved tilstedeværelse af** overdrevent alkoholindtag, eksisterende eller tidligere leverskade samt anvendelse af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler. **Patienterne skal regelmæssigt overvåget for tegn på leverskade, og instrueres i straks at søge lægehjælp i tilfælde af symptomer på leverskade.** I tilfælde af klinisk signifikant leverskade, skal seponering af <præparat> overvejes.

- Pkt. 4.8

Punktet over tabellen med bivirkninger skal ændres på følgende måde:

~~Alle bivirkninger som var hyppigere rapporteret hos <Copaxone><glatirameracetat 20 mg/ml> behandlede patienter i forhold til placebo behandlede~~ **Bivirkninger identificeret i kliniske studier og ved erfaring efter markedsføring** er indsat i tabellen nedenunder. ~~Disse data~~ **Data fra kliniske studier** er taget fra 4 pivotale dobbeltblinde placebo kontrollerede kliniske studier med i alt 512 patienter behandlet med glatirameracetat 20 mg/dag 509 patienter behandlet med placebo i op til 36 måneder. Tre kliniske studier i attakvis MS (RRMS) inkluderede i alt 269 patienter behandlet med glatirameracetat 20 mg/dag og 271 patienter behandlet med placebo i op til 35 måneder. Det 4. kliniske studie hos patienter, som havde oplevet den første kliniske episode og som var vurderet til at være i høj risiko for udvikling af klinisk definitiv MS inkluderede 243 patienter behandlet med glatirameracetat 20 mg/dag og 238 patienter behandlet med placebo i op til 36 måneder.

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Lever og galdeveje med en hyppighed på Sjældnen:

Toksisk hepatitis, Leverskade

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Lever og galdeveje med en hyppighed på "ikke kendt":

Leverskade*

Der skal tilføjes en fodnote for bivirkningen Leverskade, og den skal placeres under tabellen med bivirkninger med følgende ordlyd:

***Der er blevet rapporteret få tilfælde med levertransplantation.**

Den følgende paragraf skal fjernes fra pkt. 4.8

Sjældne tilfælde af alvorlig leverskade (herunder hepatitis med gulsot, leversvigt og i enkeltstående tilfælde levertransplantation) er blevet rapporteret for <præparat> efter markedsføring. De fleste tilfælde af alvorlig leverskade ophørte ved seponering af behandlingen. Leverpåvirkninger er forekommet inden for dage til år efter påbegyndt behandling med <præparat>. I tilfælde af klinisk signifikant leverskade, skal seponering af <præparat> overvejes.

Produktresumé

Gælder for formuleringerne med 20 mg/ml og 40 mg/ml:

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal fjernes:

~~Abt~~

Indlægsseddel

Punkt 4. Bivirkninger

Dette punkt skal ændres på følgende måde:

Leverproblemer

Leverproblemer eller forværrede leverproblemer, herunder leversvigt (**nogle tilfælde, der førte til levertransplantation**), kan i sjældne tilfælde forekomme med <præparat>.

Indlægsseddel

Punkt 4. Bivirkninger

Den/de følgende bivirkning(er) skal fjernes:

~~Abt~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	06. september 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	04. november 2021