

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen  
muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glatirameeriä koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

### ***Maksavaurio***

Ottaen huomioon kliinisistä tutkimuksista ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot vaikeasta maksavauriosta sekä joissakin tapauksissa läheinen aikasuhte, positiivinen lääkityksen keskeytys ja/tai lääkityksen uusinta-aloitus, PRAC katsoo glatirameerin ja vaikean maksavaurion välisen kausaalisen suhteen olevan varmistettu. PRAC totesi, että glatirameeriä sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

### ***Keskenmeno***

Kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatujen tietojen perusteella PRAC katsoo kausaalisen suhteen glatirameerin ja keskenmenon välillä olevan epätodennäköinen. PRAC totesi, että glatirameeriä sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Glatirameeriä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että glatirameeriä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin glatirameeriä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

Koskee vahvuuksia 20 mg/ml ja 40 mg/ml:

- Kohta 4.4

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

<Valmisteen> markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita maksavaurioita (kuten hepatiittia ikteruksen kera, maksan vajaatoimintaa ja yksittäistapauksissa maksansiirtoja). Maksavauriot ilmenivät päivien tai jopa vuosien kuluttua <valmiste> -hoidon aloittamisesta. **Useimmat vaikean maksavaurion tapaukset paranivat, kun hoito keskeytettiin.** Näillä potilailla ilmoitettuja muita samanaikaisia tiloja olivat mm. **Joissakin tapauksissa näitä reaktioita on ilmennyt** liiallisen alkoholin käytön, olemassa olevan tai aiemmin ilmenneen maksavaurion sekä muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. **Potilaita on seurattava säännöllisesti maksavaurion merkkien varalta ja heitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin hoitoon, jos heillä ilmenee maksavaurion oireita.** Kliinisesti merkittävän maksavaurion ilmetessä on harkittava <valmiste>-hoidon keskeyttämistä.

- Kohta 4.8

Haittavaikutustaulukon edellä olevaa tekstiä on muutettava seuraavasti:

~~Kaikki haittavaikutukset, joita on raportoitu useammin Copaxone – kuin lumelääkeryhmässä,~~ **Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa tunnistetut haittavaikutukset** esitetään alla olevassa taulukossa. Tiedot **kliinisistä tutkimuksista** on kerätty neljästä keskeisestä lumelääkekontrolloidusta, kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 512 potilasta, jotka saivat glatirameeriasetaattia 20 mg/vrk ja 509 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Enimmillään hoito kesti 36 kuukautta. Kolmeen tutkimukseen aaltomaisesti etenevästä MS-taudista (RRMS) osallistui 269 potilasta, jotka saivat <valmistetta> ja 271 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 35 kuukautta. Neljänteen tutkimukseen potilailla, joilla oli ollut ensimmäinen kliininen episodi ja joilla arvioitiin olevan suuri riski kliinisesti varman multippeliskleroosin (CDMS) kehittymiseen, osallistui 243 potilasta, jotka saivat <valmistetta> ja 238 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Hoito kesti enimmillään 36 kuukautta.

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä Maksa ja sappi -kohtaan esiintymistiheydellä harvinainen:

### **Toksinen hepatiitti, maksavaurio**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä Maksa ja sappi -kohtaan esiintymistiheydellä tuntematon:

### **Maksan vajaatoiminta \***

Maksan vajaatoiminnan haittavaikutukseen on lisättävä alaviite, joka on asetettava haittavaikutustaulukon alapuolelle seuraavasti:

**\*Muutamia tapauksia on raportoitu maksansiirron yhteydessä.**

Seuraava kappale on poistettava kohdasta 4.8.

<Valmisteen> markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita maksavaurioita (kuten hepatiittia ikteruksen kera, maksan vajaatoimintaa ja yksittäistapauksissa

maksansiirtoja). Useimmissa tapauksissa nämä vaikeat maksavauriot korjaantuivat lääkityksen lopettamisen myötä. Aika maksatapahtumien ilmenemiseen on vaihdellut päivistä jopa vuosiin <valmiste> -hoidon aloittamisesta. Kliinisesti merkittävän maksavaurion ilmetessä on harkittava <valmiste> -hoidon lopettamista.

### **Valmisteyhteenveto**

Koskee vahvuuksia 20 mg/ml ja 40 mg/ml:

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on poistettava:

~~Keskenmeno~~

### **Pakkausseloste**

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tätä kohtaa on muutettava seuraavasti:

Maksavaivat

Maksaan liittyviä ongelmia tai olemassa olevien maksavaivojen pahenemista maksan vajaatoiminta mukaan lukien, **(joissakin tapauksissa maksansiirtoon johtanut)** voi harvoissa tapauksissa ilmetä <valmiste>-lääkkeen käytön yhteydessä.

### **Pakkausseloste**

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on poistettava:

~~Keskenmeno~~

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	06/09/2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	04/11/2021