

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfanna**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir glatíramer eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

### ***Lifrarskemmdir***

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um alvarlegar lifrarskemmdir úr klínískum rannsóknum og samkvæmt tilkynningum, þar sem stundum var um að ræða nán tímatengsl, bata einkenna þegar notkun lyfsins var hætt og/eða að einkennum komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju, telur PRAC að orsakasambandi milli notkunar glatíramers og alvarlegra lifrarskemmda sé staðfest. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum varðandi lyf sem innihalda glatíramer í samræmi við þetta.

### ***Fósturlát***

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um fósturlát úr klínískum rannsóknum, heimildum og samkvæmt tilkynningum, telur PRAC að orsakasambandi milli notkunar glatíramers og fósturláts sé ólíklegt. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum varðandi lyf sem innihalda glatíramer í samræmi við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir glatíramer telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda glatíramer, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda glatíramer og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)**

### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

Á við um 20 mg/ml og 40 mg/ml styrkleika:

- Kafli 4.4

Breyta skal varnaðarorðum sem hér segir:

Mjög sjaldan hefur orðið vart við alvarlegar lifrarskemmdir (þ.m.t. lifrabólgu ásamt gulu, lifrabilun og lifrarígræðslu í einstökum tilfellum). Lifrarskemmdir komu fram frá nokkrum dögum til nokkrum árum eftir að meðferð var hafin með <lyfinu>. **Flest tilvik alvarlegra lifrarskemmda gengu til baka eftir að meðferð var hætt.** Í þessum tilfellum var tilkynnt um samhliða kvilla, m.a. **Í sumum tilfellum komu þessi viðbrögð fram þegar um var að ræða** óhóflega áfengisneyslu, núverandi lifrarskemmdir eða sögu um slíkt og notkun annarra lyfja sem kunna að valda eiturvefnum á lifur. **Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn um lifrarskemmdir og gefa skal þeim fyrirmæli um að leita tafarlaust til læknis ef vart verður einkenna um lifrarskemmdir.** Ef um er að ræða klínískt marktækar lifrarskemmdir skal íhuga að hætta notkun <lyfsins>.

- Kafli 4.8

Breyta skal kaflanum ofan við töflu yfir aukaverkanir sem hér segir:

~~Allar aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um við notkun <Copaxone> <glatíramerasetats 20 mg/ml> en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, **Aukaverkanir sem komu í ljós í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu** koma fram í töflunni hér að neðan. Þessar upplýsingar **Upplýsingar úr klínískum rannsóknum** voru fengnar úr fjórum tvíblindum lykilrannsóknum með samanburði við lyfleysu þar sem alls 512 sjúklingar fengu meðferð með glatíramerasetati sem nam 20 mg/dag og 509 sjúklingar fengu lyfleysu í allt að 36 mánuði. Í þremur rannsóknum á versnandi-rénunarformi af heila- og mænusiggi (RRMS) tóku alls 269 sjúklingar þátt sem fengu meðferð með glatíramerasetati sem nam 20 mg/dag og 271 sjúklingur sem fékk lyfleysu í allt að 35 mánuði. Fjórða rannsóknin var framkvæmd hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrsta klíníska tilvikið og voru skilgreindir með mikla hættu á klínískt staðfestum MS-sjúkdómi og í henni fengu 243 sjúklingar meðferð með glatíramerasetati sem nam 20 mg/dag og 238 sjúklingar fengu lyfleysu í allt að 36 mánuði.~~

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkinn „Lifur og gall“ af tíðninni „mjög sjaldgæfar“:

#### **Eitrunarlifrabólga, Lifrarskemmdir**

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkinn „Lifur og gall“ af tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

#### **Lifrabilun\***

Bæta skal við neðanmálgrein varðandi aukaverkunina „lifrabilun“ og setja undir töflu yfir aukaverkanir með eftirfarandi orðalagi:

**\*Tilkynnt var um fá tilfelli í tengslum við lifrarígræðslu.**

Fjarlægja skal eftirfarandi málgrein úr kafla 4.8

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum alvarlegra lifrarskemmda (þ.m.t. lifrabólga með gulu, lifrabilun og í einstaka tilvikum lifrarígræðsla) með <lyfið>. Flest tilvik alvarlegra lifrarskemmda gengu til baka þegar meðferð var hætt. Áhrif á lifur hafa komið fram dögum til árum eftir upphaf meðferðar með <lyfið>. Íhuga skal að hætta notkun <lyfið> ef klínískt marktækar lifrarskemmdir koma fram.

### Samantekt á eiginleikum lyfs

Á við um lyfjaform með 20 mg/ml og 40 mg/ml:

- Kafli 4.8

Fjarlægja skal eftirfarandi aukaverkun:

Fósturlát

### Fylgiseðill

Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Breyta skal þessum kafla sem hér segir:

Lifrarkvillar

Lifrarkvillar eða versnun lifrarkvilla, þ.m.t. lifrabilun (**sem í sumum tilfellum kallar á lifrarígræðslu**), kunna mjög sjaldan að kom fram við notkun <lyfsins>.

### Fylgiseðill

Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Fjarlægja skal eftirfarandi aukaverkun:

Fósturlát

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur, júlí
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. september 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	4. nóvember 2021