

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per glatiramer, le conclusioni scientifiche sono le seguenti

Danno epatico

Alla luce dei dati disponibili sul danno epatico emersi dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee, inclusi i casi con stretta relazione temporale, de-challenge e/o re-challenge positivo, il PRAC ritiene stabilita una relazione causale tra glatiramer e danno epatico grave. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti glatiramer debbano essere modificate di conseguenza.

Aborto

Alla luce dei dati disponibili sull'aborto emersi dagli studi clinici, dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene improbabile una relazione causale tra glatiramer e aborto. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti glatiramer debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su glatiramer il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i glatiramer sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti glatiramer fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Modifiche applicabili alle formulazioni da 20 mg/ml e 40 mg/ml:

- Paragrafo 4.4

Una delle avvertenze deve essere modificata come segue:

Sono stati segnalati rari casi di danno epatico grave (inclusi epatite con ittero, insufficienza epatica e, in casi isolati, necessità di trapianto di fegato). Il danno epatico si è verificato da giorni ad anni dopo l'inizio del trattamento con <nome del medicinale>. **La maggior parte dei casi di danno epatico grave si sono risolti con l'interruzione del trattamento.** Le condizioni concomitanti riportate in questi casi includevano **In alcuni casi, queste reazioni si sono verificate in presenza di** consumo eccessivo di alcol, danno epatico esistente o anamnestico e uso di altri farmaci potenzialmente epatotossici. **I pazienti devono essere monitorati regolarmente per rilevare eventuali segni di danno epatico, e devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico qualora insorgano sintomi di danno epatico.** In caso di danno epatico clinicamente significativo, si deve prendere in considerazione la sospensione di <nome del medicinale>.

- Paragrafo 4.8

Il paragrafo che precede la tabella delle reazioni avverse deve essere modificato come segue:

~~Tutte le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza nei pazienti trattati con <Copaxone> <glatiramer acetato 20 mg/ml> rispetto ai pazienti trattati con placebo~~ **Le reazioni avverse identificate dagli studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio** vengono presentate nella tabella riportata qui di seguito. ~~Questi dati~~ **I dati da studi clinici** derivano da quattro studi clinici-pivotal, in doppio cieco, controllati con placebo, eseguiti su un totale di 512 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml e di 509 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi. Tre studi hanno incluso un totale di 269 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml e 271 pazienti trattati con placebo fino a 35 mesi. Il quarto studio, eseguito in pazienti che avevano manifestato un primo episodio clinico e che erano considerati essere ad alto rischio di sviluppare SM clinicamente definita, ha incluso 243 pazienti trattati con glatiramer acetato 20 mg/ml e 238 pazienti trattati con placebo fino a 36 mesi.

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e alla classificazione per sistemi e organi Patologie epatobiliari, con frequenza "raro":

Epatite tossica, Danno epatico

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e alla classificazione per sistemi e organi Patologie epatobiliari, con frequenza "non nota":

Insufficienza epatica*

Per la reazione avversa Insufficienza epatica, è necessario aggiungere una nota a piè di pagina sotto la tabella delle reazioni avverse, con la seguente formulazione:

***In alcuni casi è stata segnalata necessità di trapianto di fegato.**

Il passaggio seguente deve essere eliminato dal paragrafo 4.8

~~Nell'esperienza post-marketing con <nome del medicinale> sono stati riportati rari casi di danno epatico grave (inclusi epatite con ittero, insufficienza epatica e, in casi isolati, necessità di trapianto di fegato). La maggior parte dei casi di danno epatico grave si sono risolti con l'interruzione del trattamento. Gli eventi epatici si sono verificati da giorni ad anni dopo l'inizio del trattamento con <nome del medicinale>. In caso di danno epatico clinicamente significativo, si deve prendere in considerazione la sospensione di <nome del medicinale>.~~

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Modifiche applicabili alle formulazioni da 20 mg/ml e 40 mg/ml:

- Paragrafo 4.8

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere rimossa/e:

~~Aborte~~

Foglio illustrativo

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Questa parte deve essere modificata come segue:

Problemi al fegato

Con <nome del medicinale> possono raramente verificarsi problemi al fegato o peggioramento di problemi al fegato, inclusa insufficienza epatica **(con necessità di trapianto di fegato in alcuni casi)**.

Foglio illustrativo

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere rimossa/e:

~~Aborte~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	6 settembre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 novembre 2021