

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor glatirameer, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Leverbeschadiging

Op basis van beschikbare gegevens afkomstig van klinische studies en spontane meldingen over ernstige leverbeschadiging, met in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positief verloop van stopzetting en/of hervatting van de behandeling, is het PRAC van mening dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen glatirameer en ernstige leverbeschadiging. Het PRAC kwam tot de conclusie dat de productinformatie van producten die glatirameer bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Abortus

Op basis van beschikbare gegevens afkomstig van klinisch onderzoek, de literatuur en spontane meldingen, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen glatirameer en abortus onwaarschijnlijk is. Het PRAC kwam tot de conclusie dat de productinformatie van producten die glatirameer bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor glatirameer is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) glatirameer bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die glatirameer bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Van toepassing op de sterktes 20 mg/ml en 40 mg/ml:

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden aangepast:

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging (waaronder hepatitis met geelzucht, leverfalen en in geïsoleerde gevallen levertransplantatie) zijn waargenomen. Leverbeschadiging trad binnen dagen tot jaren na aanvang van de behandeling met <product> op. **De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging verdwenen na stopzetting van de behandeling.** ~~Bijkomende factoren die bij deze gevallen gemeld waren, zijn onder meer~~ **In sommige gevallen kwamen deze bijwerkingen voor bij aanwezigheid van** overmatig alcoholgebruik, bestaande of voorgeschiedenis van leverbeschadiging en gebruik van andere potentiële hepatotoxische medicatie. **Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen van leverbeschadiging en moeten de instructie krijgen onmiddellijk medisch advies in te winnen in geval van symptomen van leverbeschadiging.** In geval van klinisch significante leverbeschadiging dient het staken van <product> overwogen te worden.

- Rubriek 4.8

De paragraaf boven de tabel met bijwerkingen moet als volgt worden aangepast:

~~Alle bijwerkingen, welke vaker werden gemeld in <Copaxone> <glatirameeracetaat 20 mg/ml> versus placebo behandelde patiënten~~ **Bijwerkingen die op basis van klinische studies en post-marketingervaring zijn vastgesteld.** worden weergegeven in onderstaande tabel. ~~Deze gegevens~~ **Gegevens afkomstig van klinische studies** zijn verkregen uit vier belangrijke, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 509 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. Drie studies in relapsing-remitting MS (RRMS) includeerden in totaal 269 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 35 maanden. De vierde studie in patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS, includeerde 243 patiënten die met glatirameeracetaat 20 mg/dag werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende tot 36 maanden.

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Lever- en galaandoeningen met een frequentie "zelden":

Toxische hepatitis, Leverbeschadiging

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Lever- en galaandoeningen met een frequentie "niet bekend":

Leverfalen*

Een voetnoot moet worden toegevoegd voor de bijwerking Leverfalen en onder de lijst met bijwerkingen in tabelvorm worden geplaatst met de volgende woorden:

*Enkele gevallen zijn gemeld met levertransplantatie.

De volgende paragraaf moet worden verwijderd uit rubriek 4.8:

~~Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging (waaronder hepatitis met geelzucht, leverfalen en in geïsoleerde gevallen levertransplantatie) zijn gemeld bij <product> tijdens post-marketingervaring. De meeste gevallen van ernstige leverbeschadiging verdwenen na stopzetting van de behandeling. Leveraandoeningen traden binnen dagen tot jaren na aanvang van de behandeling met <product> op. In geval van klinisch significante leverbeschadiging dient het staken van <product> overwogen te worden.~~

Samenvatting van de productkenmerken

Van toepassing op de formuleringen 20 mg/ml en 40 mg/ml:

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden verwijderd:

~~Abortus~~

Bijsluiter

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Deze rubriek moet als volgt worden aangepast:

Leverproblemen

Leverproblemen of verergering van leverproblemen, waaronder leverfalen (sommige gevallen met een levertransplantatie als gevolg), kunnen zelden voorkomen met <product>.

Bijsluiter

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden verwijderd:

~~abortus~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 september 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 november 2021