

## **Priloga I**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za glatiramer so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

### ***Poškodba jeter***

Glede na razpoložljive podatke o hudi poškodbi jeter iz kliničnih preskušanj in spontanah poročil, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in/ali ponovni pojav neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med glatiramerom in hudo poškodbo jeter dokazana. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo glatiramer.

### ***Splav***

Glede na razpoložljive podatke o splavu iz kliničnega(-ih) preskušanj(-a), literature in spontanah poročil odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med glatiramerom in splavom malo verjetna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo glatiramer.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za glatiramer skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) glatiramer, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo glatiramer, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Velja za jakosti 20 mg/ml in 40 mg/ml:

- Poglavlje 4.4

Potrebna je naslednja sprememba opozorila:

Opazili so redke primere hude poškodbe jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter). Do poškodbe jeter je prišlo v nekaj dneh do nekaj letih po uvedbi zdravljenja z zdravilom <zdravilo>. **Večina primerov hude poškodbe jeter je izzvenela po prekinitvi zdravljenja.** ~~Sočasna stanja, o katerih so poročali v teh primerih, so vključevala primere~~ **V nekaterih primerih so se te reakcije pojavile v prisotnosti** prekomernega uživanja alkohola, obstoječe poškodbe jeter ali poškodbe jeter v anamnezi in uporabe drugih zdravil, ki lahko imajo hepatotoksične učinke. **Bolnike je treba redno spremljati glede znakov poškodbe jeter in jim naročiti, naj ob pojavu simptomov poškodbe jeter nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.** V primeru klinično pomembne poškodbe jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom <zdravilo>.

- Poglavlje 4.8

Razdelek nad preglednico neželenih učinkov je treba spremeniti, kot sledi:

~~Vsi neželeni učinki, o katerih so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z <zdravilom Copaxone> <glatiramerijevim acetatom v odmerku 20 mg/ml>, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebo,~~ **Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja,** so navedeni v spodnji preglednici. ~~Ti podatki~~ **Podatki iz kliničnih preskušanj** so bili pridobljeni v štirih ključnih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri skupno 512 bolnikih, ki so jih zdravili z glatiramerijevim acetatom v odmerku 20 mg/dan, in 509 bolnikih, ki so jih zdravili s placebo v obdobju do 36 mesecev. V tri preskušanja pri bolnikih z recidivno-remitentno MS (RRMS) je bilo vključenih skupno 269 bolnikov, ki so jih zdravili z glatiramerijevim acetatom v odmerku 20 mg/dan, in 271 bolnikov, ki so jih zdravili s placebo v obdobju do 35 mesecev. V četrto preskušanje pri bolnikih, pri katerih se je pojavila prva klinična epizoda in pri katerih je bilo ugotovljeno veliko tveganje za razvoj klinično potrjene MS, je bilo vključenih 243 bolnikov, ki so jih zdravili z glatiramerijevim acetatom v odmerku 20 mg/dan, in 238 bolnikov, ki so jih zdravili s placebo v obdobju do 36 mesecev.

Pri organskem sistemu „bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba pri pogostnosti „redki“ dodati naslednja neželena učinka:

#### **toksični hepatitis, poškodba jeter**

Pri organskem sistemu „bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba pri pogostnosti „neznana“ dodati naslednji neželeni učinek:

#### **odpoved jeter\***

Za neželeni učinek odpoved jeter je treba pod seznam neželenih učinkov v preglednici dodati opombo z naslednjim besedilom:

**\* Poročali so o nekaj primerih s presaditvijo jeter.**

V poglavju 4.8 je treba izbrisati naslednji odstavek

~~V obdobju trženja so pri uporabi zdravila <zdravilo> poročali o redkih primerih hude poškodbe jeter (vključno s hepatitisom z zlatenico, odpovedjo jeter in v posameznih primerih presaditvijo jeter). Večina primerov hude poškodbe jeter je izzvenela po prekinitvi zdravljenja. Dogodki, povezani z jetri, so se pojavili v nekaj dneh do nekaj letih po začetku zdravljenja z zdravilom <zdravilo>. V primeru klinično pomembne poškodbe jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom <zdravilo>.~~

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Velja za farmacevtski obliki z jakostjo 20 mg/ml in 40 mg/ml:

- Poglavlje 4.8

Izbrisati je treba naslednji neželeni učinek:

~~splav~~

#### **Navodilo za uporabo**

Poglavlje 4. Možni neželeni učinki

To poglavje je treba spremeniti, kot sledi:

Težave z jetri

Redko lahko pri uporabi zdravila <zdravilo> pride do težav z jetri ali poslabšanja težav z jetri, vključno z odpovedjo jeter **(ki v nekaterih primerih privede do presaditve jeter)**.

#### **Navodilo za uporabo**

Poglavlje 4. Možni neželeni učinki

Izbrisati je treba naslednji neželeni učinek:

~~splav~~

### **Priloga III**

### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. september 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	4. november 2021