

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för glatiramer dras följande vetenskapliga slutsatser:

Leverskada

Med tanke på tillgängliga data om allvarlig leverskada från kliniska prövningar och spontan rapportering, inklusive vissa fall med ett nära tidssamband, positiv reaktion på utsättning och/eller återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan glatiramer och allvarlig leverskada har fastslagits. PRAC drar slutsatsen att produktinformationen om produkter som innehåller glatiramer ska ändras för att spegla detta.

Missfall

Med tanke på tillgängliga data om missfall från klinisk prövning (kliniska prövningar), litteraturen och spontan rapportering, anser PRAC att ett orsakssamband mellan glatiramer och missfall är osannolikt. PRAC drar slutsatsen att produktinformationen om produkter som innehåller glatiramer ska ändras för att spegla detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för glatiramer anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller glatiramer är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller glatiramer för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

Gäller koncentrationerna 20 mg/ml och 40 mg/ml:

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt det följande:

Sällsynta fall av allvarlig leverskada (inklusive hepatit med gulsot, leversvikt och i enstaka fall levertransplantation) har rapporterats för <produkt> efter marknadsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Leverskada inträffade från dagar till år efter påbörjad behandling med <produkt>. **De flesta fall av allvarlig leverskada upphörde när behandlingen avbröts.** ~~Samtidig tillstånd som rapporterades i dessa fall omfattade~~ **I vissa fall har dessa reaktioner uppstått samtidigt som** omåttlig alkoholkonsumtion, befintlig eller tidigare leverskada och användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel. **Patienter skall följas regelbundet med avseende på tecken på leverskada, och de skall anvisas att omedelbart söka vård om symtom på leverskada uppstår.** Vid kliniskt betydelsefull leverskada bör utsättning av <produkt> övervägas.

- Avsnitt 4.8

Avsnittet ovanför biverkningstabellen ska ändras enligt det följande:

~~Alla biverkningar som var mer frekvent rapporterade för <Copaxone> jämfört med placebo-behandlade patienter,~~ **Biverkningar som identifierats under kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet** presenteras i tabellen nedan. ~~Dessa data~~ **Data från kliniska prövningar** härrör från fyra pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med totalt 512 patienter behandlade med Copaxone och 509 patienter behandlade med placebo i upp till 36 månader. Tre av studierna inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) med totalt 269 patienter behandlade med Copaxone och 271 patienter behandlade med placebo i upp till 35 månader. I den fjärde studien, som omfattade patienter som genomgått en första klinisk episod och bedömts uppvisa hög risk att utveckla klinisk definitiv MS, ingick 243 patienter behandlade med Copaxone och 238 patienter behandlade med placebo i upp till 36 månader.

Följande biverkning (biverkningar) ska tillföras under organsystemet Lever och gallvägar med frekvensen Sällsynta:

Toxisk hepatit, leverskada

Följande biverkning (biverkningar) ska tillföras under organsystemet Lever och gallvägar med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Leversvikt*

En anmärkning ska tillföras för biverkningen Leversvikt och placeras under biverkningstabellen med följande formulering:

***Ett fåtal fall med levertransplantation rapporterades.**

Följande paragraf ska tas bort från avsnitt 4.8

Sällsynta fall av allvarlig leverskada (inklusive hepatit med gulsot, leversvikt och i enstaka fall levertransplantation) har rapporterats för <produkt> efter marknadsgodkännandet. De flesta fall av allvarlig leverskada upphörde när behandlingen avbröts. Leverskadorna har inträffat från dagar till år efter påbörjad behandling med <produkt>. Vid kliniskt betydelsefull leverskada bör utsättning av <produkt> övervägas.

Produktresumé

Gäller koncentrationerna 20 mg/ml och 40 mg/ml:

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning (biverkningar) ska tas bort:

Missfall

Bipacksedel

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Detta avsnitt ska ändras enligt det följande:

Leverproblem

Leverproblem eller försämring av leverproblem, inklusive leversvikt (**som i vissa fall har lett till levertransplantation**), kan i sällsynta fall förekomma med <produkt>.

Bipacksedel

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Följande biverkning (biverkningar) ska tas bort:

Missfall

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	06/09/2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	04/11/2021