

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para glatiramero, las conclusiones científicas son las siguientes:

Daño hepático

A tenor de los datos disponibles sobre daño hepático grave procedentes de los ensayos clínicos y de las notificaciones espontáneas, incluida en algunos casos una estrecha relación temporal o una prueba de retirada y/o de reintroducción positiva, el PRAC considera establecida una relación causal entre glatiramero y daño hepático grave. El PRAC concluyó que se debe modificar en consonancia la información del producto de los productos que contienen glatiramero.

Aborto

A tenor de los datos disponibles sobre aborto procedentes del (de los) ensayo(s) clínico(s), la bibliografía médica y las notificaciones espontáneas, el PRAC considera improbable la relación causal entre glatiramero y aborto. El PRAC concluyó que se debe modificar en consonancia la información del producto de los productos que contienen glatiramero.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para glatiramero, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) glatiramero no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen glatiramero y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Aplicable a las presentaciones posológicas de 20 mg/ml y 40 mg/ml:

- Sección 4.4

Se debe modificar esta advertencia del siguiente modo:

Se han observado casos raros de daño hepático grave (incluyendo hepatitis con ictericia, fallo hepático y en casos aislados, trasplantes de hígado). El daño hepático se produjo desde días hasta años después de iniciar el tratamiento con <producto>. **La mayoría de los casos de daño hepático grave se resolvieron con la interrupción del tratamiento.** ~~Las condiciones concomitantes notificadas en estos casos incluyeron el~~ **En algunos casos, estas reacciones se produjeron en presencia de** consumo excesivo de alcohol, la existencia o antecedentes de daño hepático y el uso de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. **Se debe monitorizar periódicamente a los pacientes en busca de signos de daño hepático e indicarles que soliciten atención médica inmediata en caso de síntomas de daño hepático.** En caso de daño hepático clínicamente significativo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con <producto>.

- Sección 4.8

Se debe modificar la sección incluida encima de la tabla de reacciones adversas del siguiente modo:

En la siguiente tabla se muestran ~~todas las reacciones adversas que fueron notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con <Copaxone><acetato de glatiramero 20 mg/ml> que en los tratados con placebo~~ **las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.** Estos datos **Los datos de los ensayos clínicos** provienen de cuatro ensayos clínicos pivotaes, doble ciego y controlados con placebo con un total de 512 pacientes tratados con acetato de glatiramero 20 mg/día y 509 pacientes tratados con placebo hasta 36 meses. Tres ensayos en EM remitente-recurrente (EMRR) incluyeron un total de 269 pacientes tratados con acetato de glatiramero 20 mg/día y 271 pacientes tratados con placebo hasta 35 meses. El cuarto ensayo, en pacientes que habían experimentado un primer episodio clínico y fueron determinados como de alto riesgo para desarrollar EM clínicamente definida, incluyó 243 pacientes tratados con acetato de glatiramero 20 mg/día y 238 pacientes tratados con placebo durante un periodo de tiempo de hasta 36 meses.

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) bajo el SOC Trastornos hepatobiliares con una frecuencia Rara:

Hepatitis tóxica, Daño hepático

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) bajo el SOC Trastornos hepatobiliares con una frecuencia "no conocida":

Fallo hepático*

Se debe añadir una nota informativa para la RAM Fallo hepático e incluirla al pie de la tabla de reacciones adversas, con el siguiente texto:

***Se notificaron pocos casos con trasplante hepático.**

Se debe eliminar el siguiente párrafo de la sección 4.8

~~Se han comunicado casos raros de daño hepático grave (incluyendo hepatitis con ictericia, fallo hepático y en casos aislados, trasplantes de hígado) con la administración de <producto> y en la experiencia poscomercialización. La mayoría de los casos de daño hepático grave se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Los acontecimientos hepáticos se produjeron desde días hasta años después de iniciar el tratamiento con <producto>. En caso de daño hepático clínicamente significativo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con <producto>.~~

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Aplicable a las formulaciones de 20 mg/ml y 40 mg/ml:

- Sección 4.8

Se debe(n) eliminar la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s):

~~Aborte~~

Prospecto

Sección 4. Posibles efectos adversos

Se debe modificar esta sección del siguiente modo:

Problemas hepáticos (de hígado)

Problemas hepáticos o empeoramiento de los problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática **(que en algunos casos llevó a trasplante hepático)**, pueden ocurrir raramente con <producto>.

Prospecto

Sección 4. Posibles efectos adversos

Se debe(n) eliminar la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s):

~~Aborte~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 septiembre 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 noviembre 2021