

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le glatiramer, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

### ***Lésion hépatique***

Au vu des données disponibles concernant les lésions hépatiques sévères dans les essais cliniques et les rapports spontanés incluant, dans certains cas, une chronologie étroite, un de-challenge et/ou re-challenge positif, le PRAC considère qu'une relation causale entre le glatiramer et les lésions hépatiques sévères est établie. Le PRAC a conclu que les informations concernant les produits contenant du glatiramer devaient être modifiées en conséquence.

### ***Avortement***

Au vu des données disponibles sur les avortements dans les essais cliniques, la littérature et les rapports spontanés, le PRAC considère que la relation causale entre le glatiramer et l'avortement est peu probable. Le PRAC a conclu que les informations concernant les produits contenant du glatiramer devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au glatiramer, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le glatiramer demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du glatiramer sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

### Résumé des caractéristiques du produit

Applicable pour les dosages à 20 mg/ml et 40 mg/ml :

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être modifié comme suit :

De rares cas de lésion hépatique sévère ont été observés (notamment des cas d'hépatite avec jaunisse, d'insuffisance hépatique et, dans des cas isolés, de transplantation hépatique). La lésion hépatique est survenue quelques jours à quelques années après l'instauration du traitement par <produit>. **Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques sévères se sont résolues avec l'arrêt du traitement.** ~~Les affections concomitantes rapportées dans ces cas comprenaient~~ **Dans certains cas, ces réactions se sont produites dans un contexte de** consommation d'alcool excessive, **d'**antécédents de lésion hépatique ou **de** lésion hépatique existante et **d'**utilisation de médicaments potentiellement hépatotoxiques. **Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler tout signe de lésion hépatique et ils doivent recevoir pour instruction de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de lésion hépatique.** En cas de lésion hépatique cliniquement significative, l'arrêt de <produit> doit être envisagé.

- Rubrique 4.8

La section au-dessus du tableau des effets indésirables doit être modifiée comme suit :

~~Tous les effets indésirables qui ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par <Copaxone> <acétate de glatiramer 20 mg/ml> vs. placebo~~ **Les effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et l'expérience post-marketing** sont présentés dans le tableau ci-dessous. ~~Ces données~~ **Les données issues des essais cliniques** proviennent de quatre essais cliniques pivots en double aveugle, contrôlés par placebo, regroupant au total 512 patients traités par acétate de glatiramer 20 mg/jour et 509 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 36 mois. Trois essais concernant la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) ont inclus un total de 269 patients traités par acétate de glatiramer 20 mg/jour et 271 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 35 mois. Le quatrième essai mené chez des patients ayant présenté un premier épisode et déterminés comme étant à haut risque de développer une SEP cliniquement définie comptait 243 patients traités par acétate de glatiramer 20 mg/jour et 238 patients traités par placebo pendant une durée maximale de 36 mois.

L'effet (les effets) indésirable(s) suivant(s) doit (doivent) être ajouté(s) sous le SOC Affections hépatobiliaire avec une fréquence « Rare » :

#### **Hépatite toxique, lésion hépatique**

L'effet (les effets) indésirable(s) suivant(s) doit (doivent) être ajouté(s) sous le SOC Affections hépatobiliaire avec une fréquence « Fréquence indéterminée » :

#### **Insuffisance hépatique\***

Une note de bas de page doit être ajoutée pour l'effet indésirable Insuffisance hépatique et placée sous le tableau des effets indésirables avec la mention suivante :

**\*Quelques cas de transplantation hépatique ont été rapportés.**

Le paragraphe suivant doit être supprimé de la rubrique 4.8 :

~~De rares cas de lésion hépatique sévère (notamment des cas d'hépatite avec jaunisse, d'insuffisance hépatique et, dans des cas isolés, de transplantation hépatique) ont été rapportés avec <produit> dans l'expérience post-marketing. Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques sévères se sont résolues avec l'arrêt du traitement. Les événements hépatiques sont survenus quelques jours à quelques années après l'instauration du traitement par <produit>. En cas de lésion hépatique cliniquement significative, l'arrêt de <produit> doit être envisagé.~~

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

Applicable aux formulations de 20 mg/ml et 40 mg/ml :

- Rubrique 4.8

L'effet (les effets) indésirable(s) suivant(s) doit (doivent) être supprimé(s) :

~~Avortement~~

#### **Notice**

Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels

Cette rubrique doit être modifiée comme suit :

Problèmes hépatiques

Des problèmes hépatiques ou une aggravation des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique (**certains cas nécessitant une transplantation hépatique**) peuvent rarement se produire avec <produit>.

#### **Notice**

Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels

L'effet (les effets) indésirable(s) suivant(s) doit (doivent) être supprimé(s) :

~~Avortement~~

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	6 septembre 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	4 novembre 2021