

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje  
lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za glatiramer, znanstveni zaključci su sljedeći:

### **Oštećenje jetre**

S obzirom na podatke o teškom oštećenju jetre dostupnom iz kliničkih ispitivanja i spontanih izvješća uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je ustanovljena uzročna povezanost između glatiramera i teškog oštećenja jetre. PRAC je zaključio da je potrebno odgovarajuće izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže glatiramer.

### **Abortus**

S obzirom na podatke o abortusu dostupne iz kliničkog(ih) ispitivanja, literature i spontanih izvješća, PRAC smatra da uzročna povezanost između glatiramera i abortusa nije vjerojatna. PRAC je zaključio da je potrebno odgovarajuće izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže glatiramer.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za glatiramer, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) glatiramer nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže glatiramer trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

### Sažetak opisa svojstava lijeka

Primjenjivo za jačine 20 mg/ml i 40 mg/ml:

- Dio 4.4

Potrebno je izmijeniti upozorenje prema sljedećem:

Zabilježeni su rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre (uključujući hepatitis sa žuticom, zatajenje jetre i u izoliranim slučajevima transplantacija jetre). Do oštećenja jetre došlo je danima do godinama nakon početka liječenja <lijekom>. **U većini slučajeva, teško oštećenje jetre riješeno je prestankom liječenja.** ~~Popratna stanja prijavljena u navedenim slučajevima uključivala su~~ **U nekim slučajevima, te reakcije javile su se u prisutnosti** prekomjerne konzumacije alkohola, postojećeg oštećenja jetre ili povijesti oštećenja jetre te uzimanja drugog potencijalno hepatotoksičnog lijeka. **Bolesnike je potrebno redovito nadzirati radi otkrivanja znakova oštećenja jetre i uputiti ih da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju simptoma oštećenja jetre.** U slučaju klinički značajnog oštećenja jetre, treba razmotriti prekid primjene <lijeka>.

- Dio 4.8

Dio iznad tablice s nuspojavama potrebno je izmijeniti prema sljedećem:

~~Sve nuspojave koje su češće zabilježene kod bolesnika s <Copaxone><glatiramer acetat 20 mg/ml> vs. placebo,~~ **Nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište** nalaze se u donjoj tablici. ~~Podaci~~ **Podaci iz kliničkih ispitivanja** potječu iz četiri pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo 512 bolesnika koji su primali glatiramer acetat 20 mg/dan i 509 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci. Tri ispitivanja relapsno-remitirajuće MS (RRMS) uključila su 269 bolesnika koji su primali glatiramer acetat 20 mg/dan i 271 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 35 mjeseci. Četvrto ispitivanje na bolesnicima koji su imali prvu kliničku epizodu te su visokorizični za razvoj klinički jasne multiple skleroze uključivalo je 243 bolesnika koji su primali glatiramer acetat 20 mg/dan i 238 bolesnika koji su primali placebo, u razdoblju do 36 mjeseci.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod Klasifikaciju organskih sustava Poremećaj jetre i žuči uz učestalost „rijetko“:

#### **Toksičan hepatitis, oštećenje jetre**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod Klasifikaciju organskih sustava Poremećaj jetre i žuči uz učestalost „nepoznato“:

#### **Zatajenje jetre\***

Za nuspojavu zatajenja jetre potrebno je dodati bilješku i staviti je ispod tabličnog popisa nuspojava uz navođenje sljedećeg teksta:

**\*Prijavljeno je nekoliko slučajeva transplantacije jetre.**

Iz dijela 4.8 potrebno je ukloniti sljedeći odlomak

~~U iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre (uključujući hepatitis sa žuticom, zatajenje jetre i u izoliranim slučajevima transplantacija jetre) uz primjenu <lijeka>. U većini slučajeva, teško oštećenje jetre riješeno je prekidom liječenja. Do hepatičkih incidenata došlo je danima do godinama nakon početka liječenja <lijekom>. U slučaju klinički značajnog oštećenja jetre, treba razmotriti prekid primjene <lijeka>.~~

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

Primjenjivo za formulacije 20 mg/ml i 40 mg/ml:

- Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je ukloniti:

~~abortus~~

#### **Uputa o lijeku**

Dio 4. Moguće nuspojave

Ovaj dio potrebno je izmijeniti prema sljedećem:

Problemi s jetrom

Uzimanje <lijeka> rijetko može dovesti do problema s jetrom ili njihovog pogoršanja, uključujući i zatajenje jetre (**neki slučajevi rezultiraju transplantacijom jetre**).

#### **Uputa o lijeku**

Dio 4. Moguće nuspojave

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je ukloniti:

~~pobačaj (abortus)~~

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	06. rujna 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	04. studenog 2021.