

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji glatiramer, wnioski naukowe są następujące:

### ***Uszkodzenie wątroby***

W świetle dostępnych danych dotyczących ciężkiego uszkodzenia wątroby, pochodzących z badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, pozytywnego wyniku odstawienia (dechallenge) i (lub) ponownego zastosowania (rechallenge), komitet PRAC uznaje, że ustalony jest związek przyczynowy pomiędzy glatiramerem a ciężkim uszkodzeniem wątroby. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających glatiramer.

### ***Poronienie***

W świetle dostępnych danych dotyczących poronienia, pochodzących z badania klinicznego (badań klinicznych), komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy między glatiramerem a poronieniem jest mało prawdopodobny. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających glatiramer.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących glatirameru grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną glatiramer pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające glatiramer są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dotyczy mocy 20 mg/ml i 40 mg/ml:

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Zaobserwowano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem <produkt>.

**Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia.**

~~Zgłaszane w tych przypadkach czynniki towarzyszące obejmowały~~**W niektórych przypadkach reakcje te wystąpiły przy występowaniu takich okoliczności jak** nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. **Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem uszkodzenia wątroby oraz poinformować ich, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.** W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu <produkt>.

- Punkt 4.8

Tekst powyżej tabeli z działaniami niepożądanymi należy zmienić w następujący sposób:

~~Wszystkie działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących <produkt Copaxone> <octan glatirameru 20 mg/ml> versus placebo~~ **Działanie niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych i doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu** są opisane w poniższej tabeli. Dane **Dane z badań klinicznych** uzyskano z czterech kluczowych badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych octanem glatirameru 20 mg/dobę i 509 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy. Three trials in relapsing-remitting MS (RRMS) included a total of 269 patients treated with glatiramer acetate 20 mg/day and 271 patients treated with placebo for up to 35 months. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy kliniczny epizod i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* – CDMS) i obejmowało 243 pacjentów leczonych octanem glatirameru 20 mg/dobę i 238 pacjentów przyjmujących placebo przez okres do 36 miesięcy.

Poniższe działanie niepożądane (działania niepożądane) należy dodać w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” z częstością występowania „Rzadko”:

### **Toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby**

Poniższe działanie niepożądane (działania niepożądane) należy dodać w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” z częstością występowania „Nieznana”:

### **Niewydolność wątroby\***

Dla działania niepożądanego „Niewydolność wątroby” należy dodać przypis i umieścić go pod tabelarycznym zestawieniem działań niepożądanych, o następującym brzmieniu:

**\*Zgłaszano kilka przypadków przeszczepu wątroby.**

Następujący akapit należy usunąć z punktu 4.8

~~Po wprowadzeniu produktu <produkt> do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby ustępowała po przerwaniu leczenia. Zdarzenia dotyczące wątroby występowały od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem <produkt>. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu <produkt>.~~

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

Dotyczy postaci 20 mg/ml i 40 mg/ml:

- Punkt 4.8

Należy usunąć następujące działanie niepożądane (działania niepożądane):

~~Peronienie~~

#### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Punkt ten należy zmienić w następujący sposób:

Choroby wątroby

Podczas leczenia lekiem <produkt> rzadko mogą wystąpić choroby wątroby lub ich nasilenie, w tym niewydolność wątroby **(w niektórych przypadkach prowadząca do przeszczepu wątroby)**.

#### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Należy usunąć następujące działanie niepożądane (działania niepożądane):

~~Peronienie~~

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDH w lipcu
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	06 września 2021
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	04 listopada 2021