

**Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor  
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru glatiramer, concluziile științifice sunt următoarele:

### ***Leziuni hepatice***

Având în vedere datele disponibile privind leziunile hepatice severe, provenite din studiile clinice și din raportările spontane, incluzând în unele cazuri o relație temporală apropiată, un rezultat pozitiv la retragerea tratamentului și/sau la reinițierea acestuia, PRAC consideră că o relație cauzală între glatiramer și leziunile hepatice severe este stabilită. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin glatiramer trebuie modificate în consecință.

### ***Avort***

Având în vedere datele disponibile privind avortul provenite din studiile clinice și din raportările spontane, PRAC consideră că este stabilită o relație cauzală între glatiramer și avort. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin glatiramer trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru glatiramer, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin glatiramer este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin glatiramer sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru  
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

#### Rezumatul caracteristicilor produsului

Aplicabil concentrațiilor de 20 mg/ml și 40 mg/ml:

- Pct. 4.4

O atenționare trebuie modificată după cum urmează:

Au fost observate cazuri rare de leziuni hepatice severe (inclusiv hepatită cu icter, insuficiență hepatică și, în cazuri izolate, transplant de ficat). Leziunile hepatice au apărut în interval de zile până la ani după inițierea tratamentului cu <medicamentul>. **Majoritatea instantelor de leziuni hepatice severe s-au remis odată cu încetarea tratamentului.** Afecțiunile concomitente raportate în aceste cazuri au inclus ~~În unele cazuri, aceste reacții au apărut în prezența~~ consumului ~~ui~~ excesiv de alcool, leziunile ~~leziunilor~~ hepatice existente sau în antecedente și ~~utilizarea~~ ~~utilizării~~ altor medicamente potențial hepatotoxice. **Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru depistarea semnelor de leziuni hepatice și instruiți să solicite asistență medicală imediată în caz de apariție a simptomelor de leziuni hepatice.** În cazul unei leziuni hepatice semnificative clinic, trebuie luată în considerare oprirea administrării <medicamentului>.

- Pct. 4.8

La punctul de mai sus, tabelul de reacții adverse trebuie modificat după cum urmează:

~~Toate reacțiile adverse care au fost raportate mai frecvent de pacienții tratați cu <Copaxone><acetat de glatiramer 20 mg/ml> comparativ cu cei la care s-a administrat placebo~~ **Reacțiile adverse identificate din studiile clinice și experiența după punerea pe piață** sunt prezentate în tabelul de mai jos. ~~Aceste date~~ **Datele din studiile clinice** au fost obținute din patru studii clinice pilot, dublu-orb, cu control placebo, care au inclus în total 512 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/zi și 509 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 36 luni. Trei studii au fost efectuate pentru indicația de scleroză multiplă la care alternează episoadele de recădere cu cele de remisiune (SMRR) și au inclus 269 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/zi și 271 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 35 luni. Al patrulea studiu a fost efectuat la pacienți care au prezentat un prim episod clinic și au fost considerați ca având risc crescut de apariție a sclerozei multiple clinic definite și a inclus 243 pacienți tratați cu acetat de glatiramer 20 mg/zi și 238 pacienți la care s-a administrat placebo, timp de maxim 36 luni.

Reacția sau reacțiile adverse următoare se vor adăuga la categoria Tulburări hepatobiliare a clasificării pe aparate, sisteme și organe, în categoria de frecvență „rare”:

#### **Hepatită toxică, Leziuni hepatice**

Reacția sau reacțiile adverse următoare se vor adăuga la categoria Tulburări hepatobiliare a clasificării pe aparate, sisteme și organe, în categoria de frecvență „cu frecvență necunoscută”:

#### **Insuficiență hepatică\***

Trebuie adăugată o notă de subsol pentru reacția adversă Insuficiență hepatică, plasată sub lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse, cu următorul text:

**\*Au fost raportate puține cazuri cu transplant de ficat.**

Următorul paragraf trebuie eliminat de la pct. 4.8

~~Cazuri rare de leziuni hepatice severe (inclusiv hepatită cu icter, insuficiență hepatică și, în cazuri izolate, transplant de ficat) au fost raportate cu <medicamentul> în experiența după punerea pe piață. Majoritatea instanțelor de leziuni hepatice severe s-au remis odată cu încetarea tratamentului. Evenimentele hepatice au apărut în interval de zile până la ani după inițierea tratamentului cu <medicamentul>. În cazul unei leziuni hepatice semnificative clinic, trebuie luată în considerare oprirea administrării <medicamentului>.~~

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

Aplicabil formelor farmaceutice de 20 mg/ml și 40 mg/ml:

- Pct. 4.8

Următoarea(e) reacție(ii) adversă(e) trebuie eliminat(e):

~~Avert~~

#### **Prospect**

Pct. 4. Reacții adverse posibile

Acest punct trebuie modificat după cum urmează:

Probleme de ficat

Problemele de ficat sau agravarea problemelor de ficat, inclusiv insuficiență hepatică **(unele cazuri ducând la transplant de ficat)**, pot apărea rar cu <medicamentul>.

#### **Prospect**

Pct. 4. Reacții adverse posibile

Următoarea(e) reacție(ii) adversă(e) trebuie eliminat(e):

~~Avert~~

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6 septembrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 noiembrie 2021