

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir glatíramer, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um „langvarandi dulið bráðaofnæmi“ (long latency anaphylaxis) úr klínískum rannsóknum, fræðiritum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, þar með talið tilvik með líkleg tengsl í tíma og með hliðsjón af líklegum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamhengi á milli glatíramera og „langvarandi dulins bráðaofnæmis“ sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda glatíramer til samræmis.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir glatíramer, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda glatíramer sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 20 mg/ml og 40 mg/ml]

- Kafli 4.4

Breyta skal varnaðarorðum sem hér segir:

[Lyfjaheiti] á einungis að gefa undir húð. [Lyfjaheiti] á hvorki að gefa í bláæð né í vöðva.

Glatíramerasetat getur valdið viðbrögðum eftir inndælingu sem og bráðaofnæmi (sjá kafla 4.8):

Viðbrögð eftir inndælingu

Læknirinn sem stjórnar meðferðinni á að útskyra fyrir sjúklingi að innan nokkurra mínútna eftir [lyfjaheiti] inndælingu getur a.m.k. eitt af eftirfarandi einkennum komið fram: æðavíkkun (roði), brjóstverkur, mæði, hjartsláttarónot eða hraður hjartsláttur (sjá kafla 4.8). Flestar þessar verkanir vara stutt og lagast af sjálfu sér án þess að hafa neinar afleiðingar í för með sér. Ef alvarlegar aukaverkanir sjást, verður sjúklingur að hætta [lyfjaheiti] meðferðinni þegar í stað og hafa samband við lækinn eða lækni á bráðamóttöku. Hefja á meðferð við einkennum í samráði við lækinn.

Ekkert bendir til þess að einhverjir ákveðnir sjúklingahópar séu í sérstakri hættu vegna þessara verkana. Engu að síður á að gæta varúðar þegar [lyfjaheiti] er gefið sjúklingum sem eru með hjartasjúkdóma. Fylgjast á reglulega með þessum sjúklingum meðan á meðferð stendur.

Greint hefur verið frá krömpum og/eða bráðaofnæmi eða ofnæmi, en það er mjög sjaldgæft.

Bráðaofnæmi

Alvarlegt ofnæmi (t.d. berkjukrampar, bráðaofnæmi eða ofsakláði) **Bráðaofnæmi** getur einstöku sinnum komið fram **skömmu eftir gjöf glatíramerasetats, jafnvel mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar (sjá kafla 4.8). Tilkynt hefur verið um banvæn tilvik. Teikn og einkenni ofnæmisviðbragða geta skarast við viðbrögð eftir inndælingu.** Ef verkanirnar eru alvarlegar, á að hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf [lyfjaheiti].

Upplýsa skal alla sjúklinga sem fá meðferð með [lyfjaheiti] og umönnunaraðila um þau teikn og einkenni sem eru sértæk fyrir bráðaofnæmi og að þeir skulu leita tafarlaust á bráðamóttöku ef þeir fá slík einkenni (sjá kafla 4.8).

Ef bráðaofnæmi kemur fram verður að hætta meðferð með [lyfjaheiti] (sjá kafla 4.3).

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 20 mg/ml]

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við líffæraflokkinn Ónæmiskerfi með tíðnina sjaldgæfar:

Bráðaofnæmi

[..]

Breyta skal lýsingunni á völdum aukaverkunum fyrir neðan töfluna yfir aukaverkanir sem hér segir:

Eftirfarandi upplýsingar um aukaverkanir var safnað saman hjá sjúklingum með MS sem fengu [lyfjaheiti] í klínískum rannsóknum sem voru án samanburðar, og eftir markaðssetningu [lyfjaheiti]: ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. mjög sjaldgæf tilvik bráðaofnæmis $> 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Bráðaofnæmi getur komið fram skömmu eftir gjöf glatíramerasetats, jafnvel mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar (sjá kafla 4.4).

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 40 mg/ml]

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við líffæraflokkinn Ónæmiskerfi með tíðnina sjaldgæfar:

Bráðaofnæmi

[...]

Breyta skal lýsingunni á völdum aukaverkunum undir töflunni með lista yfir aukaverkanir sem hér segir:

Mjög sjaldgæf ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) tilvik af ofnæmislesti voru skráð hjá MS sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með [lyfjaheiti] í klínískum rannsóknum sem ekki voru samanburðarrannsóknir og eftir markaðssetningu [lyfjaheiti].

[...]

Greint var frá nokkrum sértækum aukaverkunum:

- Bráðaofnæmisviðbrögð komu mjög sjaldan fram ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) hjá MS sjúklingum sem fengu meðferð með glatíramerasetat 20 mg/ml í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Greint var frá þessu hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með glatíramerasetat 40 mg/ml (Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) **Bráðaofnæmi getur komið fram skömmu eftir gjöf glatíramerasetats, jafnvel mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar (sjá kafla 4.4).**

Fylgiseðill

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 20 mg/ml og 40 mg/ml]

2. Áður en byrjað er að nota [lyfjaheiti]

Varnaðarorð og varúðarreglur

[Lyfjaheiti] getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum sem í sumum tilvikum geta verið lífshættuleg.

Þessi viðbrögð geta komið fram skömmu eftir lyfjagjöf, jafnvel mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar og jafnvel þótt fyrri lyfjagjöf hafi ekki valdið ofnæmisviðbrögðum.

Teikn og einkenni ofnæmisviðbragða geta skarast við viðbrögð eftir inndælingu. Læknirinn mun upplýsa þig um einkenni ofnæmisviðbragða.

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 20 mg/ml]

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi, **bráðaofnæmi**)

Mjög sjaldgæft er að **Alvarleg ofnæmisviðbrögð við þessu lyfi komi geta komið fram skömmu eftir lyfjagjöf. Þetta er sjaldgæf aukaverkun. Þessi viðbrögð geta komið fram mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar með [lyfjaheiti] og jafnvel þótt fyrri lyfjagjöf hafi ekki valdið ofnæmisviðbrögðum.**

Hættu að nota [lyfjaheiti] og hafðu samband við lækni samstundis eða farðu á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss ef þú verður vör/var við einhverjar af eftirfarandi **skyndilegum** aukaverkunum:

- **útbreidd** húðútbrot (rauðir dílar eða ofsakláði)
- þroti í augnlokum, andliti, eða vörum, **munni, hálsi eða tungu**
- skyndileg mæði, **öndunarerfiðleikar eða önghljóð**
- krampar (flog)
- **erfiðleikar við að kyngjá eða tala**
- yfirlið, **sundl eða yfirliðstilfinning**
- **lost**

[Á við um lyf sem innihalda glatíramerasetat 40 mg/ml]

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi, **bráðaofnæmi**)

Mjög sjaldgæft er að Alvarleg ofnæmisviðbrögð við þessu lyfi komi **geta komið** fram **skömmu eftir lyfjagjöf. Þetta er sjaldgæf aukaverkun. Þessi viðbrögð geta komið fram mánuðum eða árum frá upphafi meðferðar með [lyfjaheiti] og jafnvel þótt fyrri lyfjagjöf hafi ekki valdið ofnæmisviðbrögðum.**

Hættu að nota [lyfjaheiti] og hafðu samband við lækni samstundis eða farðu á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss ef þú verður vör/var við einhverjar af eftirfarandi **skyndilegum** aukaverkunum:

- **útbreidd** húðútbrot (rauðir dílar eða ofsakláði)
- þroti í augnlokum, andliti, eða vörum, **munni, hálsi eða tungu**
- skyndileg mæði, **öndunarerfiðleikar eða önghljóð**
- krampar (flog)
- **erfiðleikar við að kyngjá eða tala**
- yfirlið, **sundl eða yfirliðstilfinning**
- **lost**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júlí 2024
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	8. september 2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. nóvember 2024