

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts <zum PSUR> <zu den PSURs> für Glatiramer wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der vorliegenden Daten zu „stark verzögerter Anaphylaxie“ aus klinischen Studien, der Literatur und Spontanmeldungen einschließlich Fällen mit plausiblen zeitlichem Zusammenhang sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Glatiramer und „stark verzögerter Anaphylaxie“ zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Glatiramer enthaltenden Produkten entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Glatiramer der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis <des Arzneimittels, das> <der Arzneimittel, die> Glatiramer <enthält> <enthalten>, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation <des> <der> national zugelassenen
Arzneimittel<s>**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 20 mg/ml und 40 mg/ml]

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu ändern:

[Handelsbezeichnung] ist ausschließlich subkutan zu injizieren. [Handelsbezeichnung] darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Glatirameracetat kann Post-Injektions-Reaktionen sowie anaphylaktische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8):

Post-Injektions-Reaktionen

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten aufklären, dass innerhalb von Minuten nach einer Injektion von [Handelsbezeichnung] Reaktionen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten können: Gefäßerweiterung (Flush), Brustschmerzen, Dyspnoe, Herzklopfen oder Tachykardie (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Symptome sind von kurzer Dauer und gehen spontan ohne weitere Folgen zurück. Bei Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses muss der Patient die Anwendung von [Handelsbezeichnung] unverzüglich abbrechen und seinen behandelnden Arzt oder einen Notfallarzt benachrichtigen. Über die Einleitung einer symptomatischen Behandlung entscheidet der Arzt.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass für bestimmte Patientengruppen bezüglich dieser Reaktionen ein besonderes Risiko besteht. Trotzdem ist Vorsicht geboten, wenn [Handelsbezeichnung] bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen angewendet wird. Diese Patienten sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

~~Über Konvulsionen und/oder anaphylaktoide oder allergische Reaktionen wurde selten berichtet.~~

Anaphylaktische Reaktionen

~~In seltenen Fällen~~ **Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat** kann es zu **anaphylaktischen Reaktionen** ~~ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmus, Anaphylaxie oder Urtikaria)~~ kommen. **die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle mit tödlichem Verlauf gemeldet. Einige Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen können mit Post-Injektions-Reaktionen überlappen.** Bei schwerwiegenden Reaktionen ist eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Behandlung mit [Handelsbezeichnung] abzubrechen.

Alle Patienten, die eine Behandlung mit [Handelsbezeichnung] erhalten, sowie deren Betreuungspersonen sind über die spezifischen Anzeichen und Symptome von anaphylaktischen Reaktionen aufzuklären und anzuweisen, sich im Falle solcher Symptome unverzüglich an einen Notarzt zu wenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muss die Behandlung mit [Handelsbezeichnung] abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 20 mg/ml]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ zusätzlich aufgeführt werden:

Anaphylaktische Reaktion

[..]

Die nach der tabellarischen Aufführung der Nebenwirkungen folgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ist wie folgt zu ändern:

~~Die folgenden Nebenwirkungsberichte stammen von MS-Patienten, die in unkontrollierten Studien mit [Handelsbezeichnung] behandelt wurden, und aus Erfahrungen mit [Handelsbezeichnung] nach der Markteinführung: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich seltener Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen, ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$)).~~

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 40 mg/ml]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ zusätzlich aufgeführt werden:

Anaphylaktische Reaktion

[...]

Die nach der tabellarischen Aufführung der Nebenwirkungen folgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ist wie folgt zu ändern:

~~Seltene ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$) Berichte von anaphylaktoiden Reaktionen bei mit [Handelsbezeichnung] behandelten MS-Patienten stammen aus nicht kontrollierten klinischen Studien und aus Erfahrungen mit [Handelsbezeichnung] nach Markteinführung.~~

[...]

Es wurden einige spezifische Nebenwirkungen beobachtet:

- ~~Anaphylaktische Reaktionen wurden in unkontrollierten klinischen Studien sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung bei MS-Patienten unter Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/ml nur selten dokumentiert ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Dagegen wurde bei 0,3 % der Patienten unter Glatirameracetat 40 mg/ml über anaphylaktische Reaktionen berichtet (gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$).~~ **Kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die sogar noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).**

Packungsbeilage

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 20 mg/ml und 40 mg/ml]

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Handelsbezeichnung] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[Handelsbezeichnung] kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen, die manchmal lebensbedrohlich sein können.

Diese Reaktionen können kurz nach der Verabreichung des Arzneimittels auftreten, sogar noch Monate bis Jahre nach dem Beginn der Behandlung und auch dann, wenn bei früheren Verabreichungen keine allergischen Reaktionen aufgetreten sind.

Die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen können mit denen anderer Reaktionen, die unmittelbar auf die Injektion folgen können, überlappen. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen einer allergischen Reaktion informieren.

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 20 mg/ml]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen, **anaphylaktische Reaktionen**)

~~Selten~~ **Kurz nach der Verabreichung** können schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten. **Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf. Diese Reaktionen können Monate bis Jahre nach dem Beginn der Behandlung mit [Handelsbezeichnung] auftreten, auch wenn bei früheren Verabreichungen keine allergischen Reaktionen aufgetreten sind.**

Brechen Sie bei **plötzlichem** Auftreten einer der folgenden Nebenwirkungen die Anwendung von [Handelsbezeichnung] sofort ab und benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf:

- **Großflächiger** Hautausschlag (rote Punkte oder Nesselausschlag)
- Schwellungen an den Augenlidern, den Lippen, ~~oder~~ im Gesicht, **Mund, Hals oder an der Zunge**
- plötzliche Atemnot, **Schwierigkeiten beim Atmen oder Giemen (pfeifendes Atemgeräusch)**
- Krämpfe (Anfälle)
- **Schluck- oder Sprechbeschwerden**
- Ohnmacht, **Schwindel- oder Schwächegefühl**
- **Kollaps**

[Für Arzneimittel mit Glatirameracetat 40 mg/ml]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen, **anaphylaktische Reaktionen**)

Kurz nach der Verabreichung ~~Es~~ können schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, ~~•~~ **Diese Nebenwirkung tritt** ~~ist jedoch nur gelegentlich der Fall~~ **auf. Diese Reaktionen können Monate bis Jahre nach dem Beginn der Behandlung mit [Handelsbezeichnung] auftreten, auch wenn bei früheren Verabreichungen keine allergischen Reaktionen aufgetreten sind.**

Brechen Sie bei **plötzlichem** Auftreten einer der folgenden Nebenwirkungen die Anwendung von [Handelsbezeichnung] sofort ab und benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf:

- **Großflächiger** Hautausschlag (rote Punkte oder Nesselausschlag)
- Schwellungen an den Augenlidern, den Lippen, ~~oder~~ im Gesicht, **Mund, Hals oder an der Zunge**
- plötzliche Atemnot, **Schwierigkeiten beim Atmen oder Giemen (pfeifendes Atemgeräusch)**

- Krämpfe (Anfälle)
- **Schluck- oder Sprechbeschwerden**
- Ohnmacht, **Schwindel- oder Schwächegefühl**
- **Kollaps**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08. September 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07. November 2024