

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:

Leberschaden

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten über schwere Leberschäden aus klinischen Studien und Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive Dechallenge und/oder Rechallenge beinhalten, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Glatiramer und schweren Leberschäden für erwiesen. Der PRAC schlussfolgerte, dass Produktinformationen für glatiramerhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Abort

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu Aborten aus klinischen Studien, der Literatur und Spontanberichten hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Glatiramer und Aborten für unwahrscheinlich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass Produktinformationen für glatiramerhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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/der Arzneimittel, das/die Glatiramer enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Glatiramer enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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

Anwendbar für die Stärken 20 mg/ml und 40 mg/ml:

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Es wurden seltene Fälle eines schweren Leberschadens (einschließlich Hepatitis mit Ikterus, Leberversagen und in Einzelfällen Lebertransplantation) berichtet. Leberschäden traten Tage bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit <Produkt> auf. **Die meisten Fälle von schwerer Leberschädigung klangen mit dem Absetzen der Behandlung ab.** ~~In diesen Fällen wurde u. a. über folgende Begleitumstände berichtet:~~ **In einigen Fällen traten diese Reaktionen bei den folgenden Begleitumständen auf:** übermäßiger Alkoholkonsum, bestehender oder anamnestisch bekannter Leberschaden sowie Anwendung von anderen potenziell hepatotoxischen Medikamenten. **Die Patienten sollten regelmäßig auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden und angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Leberschädigung sofort einen Arzt aufzusuchen.** Bei einem klinisch bedeutsamen Leberschaden ist ein Absetzen von <Produkt> in Betracht zu ziehen.

- Abschnitt 4.8

Der Abschnitt über der Tabelle, die die Nebenwirkungen aufführt, sollte wie folgt geändert werden:

~~In der folgenden Tabelle sind alle unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die häufiger bei mit <Glatirameracetat> <Glatirameracetat 20 mg/ml> behandelten als bei mit Placebo behandelten Patienten auftraten.~~ **die aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen ermittelten Nebenwirkungen aufgeführt.** Die **aus klinischen Studien bezogenen** Daten wurden erhoben aus vier grundlegenden, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien, in denen insgesamt 512 Patienten mit Glatirameracetat 20 mg/Tag und 509 Patienten mit Placebo bis zu 36 Monate behandelt wurden. In drei Studien zur schubförmig remittierenden MS („relapsing remitting multiple sclerosis“, RRMS) wurden insgesamt 269 Patienten mit Glatirameracetat 20 mg/Tag und 271 Patienten mit Placebo bis zu 35 Monate behandelt. Die vierte Studie bei Patienten mit einer ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, schloss 243 mit Glatirameracetat 20 mg/Tag behandelte Patienten und 238 mit Placebo behandelte Patienten ein, die bis zu 36 Monate behandelt wurden.

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen mit der Häufigkeit „selten“ ergänzt werden:

Toxische Hepatitis, Leberschaden

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden:

Leberversagen*

Für die Nebenwirkung Leberversagen sollte eine Fußnote ergänzt und unter der tabellarischen Zusammenstellung der Nebenwirkungen mit folgendem Wortlaut platziert werden:

***Es wurden wenige Fälle mit Lebertransplantation gemeldet.**

Der folgende Absatz sollte aus Abschnitt 4.8 entfernt werden

~~Seit der Markteinführung wurde unter Behandlung mit <Produkt> über seltene Fälle eines schweren Leberschadens (einschließlich Hepatitis mit Ikterus, Leberversagen und in Einzelfällen Lebertransplantation) berichtet. Der schwere Leberschaden hat sich nach Absetzen der Behandlung in den meisten Fällen zurückgebildet. Leberereignisse sind Tage bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit <Produkt> aufgetreten. Bei einem klinisch bedeutsamen Leberschaden ist ein Absetzen von <Produkt> in Betracht zu ziehen.~~

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Anwendbar für die Formulierungen 20 mg/ml und 40 mg/ml:

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) entfernt werden:

~~Abort~~

Packungsbeilage

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Dieser Abschnitt sollte wie folgt geändert werden:

Leberprobleme

In seltenen Fällen kann es während der Behandlung mit <Produkt> zu Leberproblemen oder einer Verschlechterung bereits bestehender Leberprobleme kommen, einschließlich Leberversagen **(in einigen Fällen mit der Folge einer Lebertransplantation).**

Packungsbeilage

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) entfernt werden:

~~Fehlgeburt~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	6. September 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. November 2021