

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de
la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le glatiramère, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles relatives à l' « anaphylaxie à longue période de latence » issues des essais cliniques, de la littérature et des déclarations spontanées, incluant dans certains cas une relation temporelle plausible, et au vu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable de lien de causalité entre le glatiramère et l' « anaphylaxie à longue période de latence ». Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du glatiramère devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au glatiramère, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du glatiramère demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 20 mg/ml ou à 40 mg/ml]

- Rubrique 4.4

Une des mises en garde doit être modifiée comme suit :

[Nom du produit] doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'acétate de glatiramère peut provoquer des réactions post-injection ainsi que des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8) :

Réactions post-injection

Le médecin doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de [nom du produit] une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie (voir rubrique 4.8). La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par [nom du produit] et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre [nom du produit] à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

~~Des convulsions et/ou des réactions anaphylactiques ou allergiques ont été rarement rapportées.~~

Réactions anaphylactiques

~~Des réactions d'hypersensibilité graves (telles que bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent rarement se produire~~ **Des réactions anaphylactiques** ou urticaire) peuvent rarement se produire **peu de temps après l'administration d'acétate de glatiramère, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Des cas d'issue fatale ont été rapportés. Certains signes et symptômes peuvent être communs aux réactions anaphylactiques et aux réactions post-injection.** Dans le cas de réactions sévères, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par [nom du produit] devra être arrêté.

Tous les patients traités par [nom du produit] et leurs aidants doivent être informés des signes et symptômes spécifiques des réactions anaphylactiques et de la nécessité de recevoir des soins médicaux d'urgence en cas de survenue de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction anaphylactique, le traitement par [nom du produit] doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 20 mg/ml]

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de système d'organes « Affections du système immunitaire » avec une fréquence « peu fréquent » :

Réaction anaphylactique

[...]

Le texte décrivant certains effets indésirables situé après le tableau des effets indésirables doit être modifié comme suit :

~~Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients atteints de SEP traités par [nom du produit] dans des études cliniques non contrôlées et depuis la commercialisation : réactions d'hypersensibilité (incluant de rares cas d'anaphylaxie, > 1/10 000, < 1/1 000).~~

Description de certains effets indésirables

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire peu de temps après l'administration d'acétate de glatiramère, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 40 mg/ml]

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de système d'organes « Affections du système immunitaire » avec une fréquence « peu fréquent » :

Réaction anaphylactique

[...]

Le texte décrivant certains effets indésirables situé après le tableau des effets indésirables doit être modifié comme suit :

~~De rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients souffrant de SEP et traités par [nom du produit] dans des essais cliniques non contrôlés et depuis la commercialisation de [nom du produit].~~

[...]

Quelques effets indésirables spécifiques ont pu être remarqués :

- ~~Une réponse anaphylactique a été rarement observée ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) chez les patients souffrant de SEP traités par acétate de glatiramère 20 mg/ml dans des études non contrôlées et depuis la commercialisation de l'acétate de glatiramère. Elle a été rapportée chez 0,3 % des patients traités par acétate de glatiramère 40 mg/ml (peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$).~~ **Des réactions anaphylactiques peuvent se produire peu de temps après l'administration d'acétate de glatiramère, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).**

Notice

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 20 mg/ml ou à 40 mg/ml]

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit] ?

Avertissements et précautions

[Nom du produit] peut provoquer des réactions allergiques sévères qui peuvent parfois menacer le pronostic vital. Ces réactions peuvent survenir peu de temps après l'administration, mais également plusieurs mois voire plusieurs années après le début du traitement, et ce même si les précédentes administrations n'ont pas entraîné de réaction allergique.

Les signes et symptômes de réactions allergiques et de réactions post-injection peuvent être identiques. Votre médecin vous expliquera quels sont les signes d'une réaction allergique.

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 20 mg/ml]

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques (hypersensibilité, **réaction anaphylactique**)

Rarement, une réaction allergique grave peut se produire **peu de temps après l'administration. Il s'agit d'un effet indésirable peu fréquent. Ces réactions peuvent également survenir plusieurs mois voire plusieurs années après le début du traitement par [nom du produit], même si les précédentes administrations n'ont pas entraîné de réaction allergique.**

Arrêtez d'utiliser [nom du produit] et prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous dans le service médical d'urgence le plus proche, si vous constatez **la survenue soudaine de** l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée **étendue** (boutons rouges ou urticaire) ;
- gonflement des paupières, du visage, ~~ou~~ des lèvres, **de la bouche, de la gorge ou de la langue** ;
- difficultés pour respirer, **essoufflement soudain ou respiration sifflante** ;
- convulsions (crises) ;
- **difficultés à avaler ou à parler** ;
- syncope, **étourdissement ou évanouissement** ;
- **état de choc.**

[Médicaments contenant de l'acétate de glatiramère à 40 mg/ml]

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques (hypersensibilité, **réaction anaphylactique**)

Rarement, une réaction allergique grave peut se produire **peu de temps après l'administration. Il s'agit d'un effet indésirable peu fréquent. Ces réactions peuvent également survenir plusieurs mois voire plusieurs années après le début du traitement par [nom du produit], même si les précédentes administrations n'ont pas entraîné de réaction allergique.**

Arrêtez d'utiliser [nom du produit] et prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous dans le service médical d'urgence le plus proche, si vous constatez **la survenue soudaine de** l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée **étendue** (boutons rouges ou urticaire) ;
- gonflement des paupières, du visage, ~~ou~~ des lèvres, **de la bouche, de la gorge ou de la langue** ;
- difficultés pour respirer, **essoufflement soudain ou respiration sifflante** ;
- convulsions (crises) ;
- **difficultés à avaler ou à parler** ;
- syncope, **étourdissement ou évanouissement** ;
- **état de choc.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	8 septembre 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	7 novembre 2024