

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алтеплаза, научните заключения са, както следва:

Въз основа на преглед на данните от постмаркетинговото наблюдение и литературата, PRAC препоръчва изменение в КХП на лекарствените продукти, съдържащи алтеплаза, показани за тромболитично лечение при остър инфаркт на миокарда, остра масивна белодробна емболия с хемодинамична нестабилност и остър исхемичен мозъчен инсулт, за по-добро отразяване на риска от ангиоедем в точки 4.4, 4.5; освен това, за да се отрази по-добре рискът от реакции на свръхчувствителност, възникващи при алтеплаза, точки 4.4, 4.5 и 4.8 на КХП на всички продукти, съдържащи алтеплаза, трябва да бъдат изменени. Не се налагат актуализации на листовката, тъй като информацията за пациента е засегната от предложените промени в КХП.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алтеплаза CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) алтеплаза, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи алтеплаза, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

За продукти, съдържащи алтеплаза, разрешени за тромболитично лечение при остър инфаркт на миокарда, остра масивна белодробна емболия с хемодинамична нестабилност и остър исхемичен мозъчен инсулт:

- Точка 4.4

Свръхчувствителност

След лечение с АКТИЛИЗЕ не се наблюдава продължително формиране на антитела срещу рекомбинантния човешки тъканен активатор на плазминогена. Няма системен опит при повторно приложение на АКТИЛИЗЕ. Анафилактични Имунно-медираните реакции на свръхчувствителност, свързани с приложението на АКТИЛИЗЕ, ~~са редки и~~ може да са предизвикани от ~~свръхчувствителност към~~ активното вещество алтеплаза, ~~към~~ гентамицин (остатъчни следи от производствения процес), ~~или към~~ някое от помощните вещества или Запашалката на стъкления флакон с АКТИЛИЗЕ прах, която съдържа естествен каучук (съединение, производно на латекс). ~~която може да предизвика алергични реакции.~~ След лечението не се наблюдава трайно формиране на антитела срещу молекулата на рекомбинантния човешки тъканен активатор на плазминогена. Няма систематичен опит с повторното приложение на АКТИЛИЗЕ. Съществува също риск от реакции на свръхчувствителност, медирани чрез неимунологичен механизъм.

Ангиоедемът представлява най-честата реакция на свръхчувствителност, съобщавана при АКТИЛИЗЕ. Този риск може да се увеличи при показанието остър исхемичен мозъчен инсулт и/или при съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.5). Пациенти, лекувани за което и да било разрешено показание, трябва да бъдат наблюдавани за ангиоедем по време на и до 24 часа след инфузия.

Ако възникне анафилактична реакция тежка реакция на свръхчувствителност (напр. ангиоедем), инфузията трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо лечение. То може да включва интубиране.

- Точка 4.5

Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори може да увеличи риска от възникване на анафилактична реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.4), тъй като в случаите, описващи такива реакции, относително голяма част от пациентите приемат и АСЕ инхибитори като съпътстваща терапия.

- Точка 4.8

Нарушения на имунната система	
редки	<u>реакции на свръхчувствителност/анафилактични реакции</u> (като алергични реакции, включващи обрив, уртикария, бронхоспазм, ангиоедем, хипотония, шок <u>или други симптоми, свързани с алергични</u>

	реакции)*
много редки	тежка анафилаксия

***Нарушения на имунната система**

В редки случаи, след приложението на АКТИЛИЗЕ е наблюдавано преходно образуване на антитела с нисък титър, но не може да бъде установено клиничното значение на тези резултати. **Вж. точки 4.4 и 4.5**

Кратка характеристика на продукта

За продукти, съдържащи алтеплаза, разрешени за тромболитично третиране на запушени централни венозни катетри, включително такива, използвани за хемодиализа:

- Точка 4.4

Свръхчувствителност

Формирането на антитела при пациенти, получаващи една или повече дози алтеплаза за възстановяване на проходимостта и нарушената функция на централни венозни катетри, не е проучено. Въпреки че не се достигат физиологично значими плазмени концентрации, свръхчувствителност може да се появи. Анафилактоидни **Реакциите на свръхчувствителност, реакции** свързани с приложението на Actilyse Cathflo, могат да бъдат причинени от свръхчувствителност към активното вещество алтеплаза, гентамицин (остатъчни следи от производствения процес), или към някое от помощните вещества **или** запушалката на стъкления флакон с Actilyse Cathflo прах, **която** съдържа естествен каучук (съединение, производно на латекс), **която може да предизвика алергични реакции.**

Ако възникне анафилактоидна реакция **тежка реакция на свръхчувствителност**, вливането трябва да се спре и **незабавно** да се започне подходящо лечение.

- Точка 4.5

Съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори може да увеличи риска от възникване на анафилактоидна реакция **на свръхчувствителност**, тъй като в случаите, описващи такива реакции, относително голяма част от пациентите приемат и АСЕ инхибитори като съпътстваща терапия.

- Точка 4.8

Нарушения на имунната система	
редки	реакции на свръхчувствителност/анафилактоидни реакции (като алергични реакции, включващи обрив, уртикария, бронхоспазм, ангиоедем, хипотония, шок или други симптоми, свързани с алергични реакции)*
много редки	тежка анафилаксия

***Нарушения на имунната система**

В редки случаи, след приложението на Actilyse е наблюдавано преходно образуване на антитела с нисък титър, но клиничната значимост на тези открития не може да бъде установена. **Вж. точки 4.4 и 4.5**

По принцип всички нежелани реакции, установени при системното приложение на Actilyse (при употреба на алтеплаза 10, 20, 50 mg, моля, вижте съответната КХП), може да възникнат и по време на третиране на запушени катетри, в случаите, при които Actilyse Cathflo (2 mg алтеплаза) достига до системното кръвообращение (напр. хеморагия, емболия, реакции на свръхчувствителност/~~анафилактични реакции~~, понижено кръвно налягане, гадене, повръщане, повишена телесна температура). Фармакокинетичните данни, обаче, показват, че при употреба на тази доза не се достигат физиологично значими плазмени концентрации.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари, 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	10/03/2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	09/05/2018 г.