

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for alteplase er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på gennemgang af data fra overvågning efter markedsføring og fra litteraturen, anbefaler PRAC en ændring af produktresuméerne for lægemidler, der indeholder alteplase, indiceret til trombolytisk behandling ved akut myokardieinfarkt, akut massiv lungeemboli hos hæmodynamisk ustabile patienter og af akut iskæmisk slagtilfælde, for bedre at afspejle risikoen for angioødem i pkt. 4.4, 4.5. For bedre at afspejle risikoen for overfølsomhedsreaktioner med alteplase, ændres desuden pkt. 4.4, 4.5 og 4.8 i produktresuméerne for alle præparater, der indeholder alteplase. Opdatering af indlægssedlen er ikke nødvendig, da information rettet til patienter ikke påvirkes af de foreslåede ændringer til produktresuméet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for alteplase er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder alteplase, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende alteplase allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemslande og ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

For præparater, der indeholder alteplase til trombolytisk behandling ved akut myokardieinfarkt, ved akut massiv lungeemboli hos hæmodynamisk ustabile patienter og ved akut iskæmisk slagtilfælde:

- Pkt. 4.4

Overfølsomhed

~~Der er ikke fundet nogen vedvarende antistofdannelse til den rekombinante humane vævstype plasminogenaktivator-molekyle efter behandling. Der er ingen systematisk erfaring med gentagen administration af Actilyse. Anafylaktoide~~ **Immunmedierede overfølsomhedsreaktioner** i forbindelse med administration af Actilyse ~~er sjældne og kan forårsages af overfølsomhed over for det aktive stof alteplase, gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen), eller overfor et eller flere af hjælpestofferne-, eller~~ Ppropfen på hætteglasset med Actilyse-pulver, **som** indeholder naturgummi (et derivat af latex), ~~som kan forårsage allergiske reaktioner.~~ **Der er ikke fundet nogen vedvarende antistofdannelse til den rekombinante humane vævstype plasminogenaktivator-molekyle efter behandling. Der er ingen systematisk erfaring med gentagen administration af Actilyse.**

Der er også en risiko for overfølsomhedsreaktioner, medieret via en ikke-immunologisk mekanisme.

Angioødem udgør den mest almindelige overfølsomhedsreaktion rapporteret med Actilyse. Denne risiko kan være forøget for indikationen akut iskæmisk slagtilfælde, og/eller ved samtidig behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.5). Patienter, der behandles for godkendte indikationer, skal overvåges for angioødem under og i op til 24 timer efter infusionen.

Hvis ~~en anafylaktoid reaktion~~ **en alvorlig overfølsomhedsreaktion (f.eks. angioødem)** opstår, bør infusionen stoppes og en passende behandling **straks** påbegyndes. **Dette kan omfatte intubering.**

- Pkt. 4.5

Samtidig behandling med ACE-hæmmere kan øge risikoen for ~~anafylaktoid~~ **en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4)**, da en relativ stor del af patienterne, som berettede tilfælde af anafylaktoide reaktioner fik ACE-hæmmere samtidig.

- Pkt. 4.8

Immunsystemet	
sjælden	overfølsomhedsreaktioner/ anafylaktoide reaktioner (allergiske reaktioner, som f.eks. udslæt, urticaria, bronkospasme, angioødem, hypotension, chok eller andre symptomer forbundet med allergiske reaktioner)*
meget sjælden	alvorlig anafylaksi

*Immunsystemet

~~I sjældne tilfælde har man observeret forbigående antistofdannelse med lav titer over for Actilyse men den kliniske relevans af dette fund kunne ikke fastslås.~~ **Se pkt. 4.4 og 4.5**

Produktresumé

For præparater, der indeholder alteplase, godkendt til trombolytisk behandling af okkluderet udstyr til central veneadgang, herunder udstyr anvendt til hæmodialyse:

- Pkt. 4.4

Overfølsomhed

Antistofdannelse hos patienter i behandling med én eller flere doser af alteplase for genoprettelse af det okkluderede centrale venekateter er ikke undersøgt. ~~Selvom der opnås fysiologisk relevante plasmakonzentrationer, kan der opstå overfølsomhed.~~ Anafylaktoide **Overfølsomheds**reaktioner i forbindelse med administration af Actilyse Cathflo kan forårsages af ~~overfølsomhed over for~~ det aktive stof alteplase, gentamicin (en sporrest fra fremstillingsprocessen), ~~eller overfor~~ et eller flere af hjælpestofferne, ~~eller~~ **P**roppen på hætteglasset med Actilyse Cathflo-pulver, **som** indeholder naturgummi (et derivat af latex), ~~som kan forårsage allergiske reaktioner.~~

Hvis ~~en anafylaktoid~~ **en alvorlig overfølsomheds**reaktion opstår, bør infusionen stoppes og en passende behandling **straks** påbegyndes.

- Pkt. 4.5

Samtidig behandling med ACE-hæmmere kan øge risikoen for ~~en anafylaktoid~~ **en overfølsomheds**reaktion, ~~da en relativ stor del af patienterne, som berettede tilfælde af anafylaktoide reaktioner fik ACE-hæmmere samtidig.~~

- Pkt. 4.8

Immunsystemet	
sjælden	overfølsomhedsreaktioner/ anafylaktoide reaktioner (allergiske reaktioner, som f.eks. udslæt, urticaria, bronkospasme, angioødem, hypotension, chok eller andre symptomer forbundet med allergiske reaktioner)*
meget sjælden	alvorlig anafylaksi

*Immunsystemet

~~I sjældne tilfælde har man observeret forbigående antistofdannelse med lav titer over for Actilyse, men den kliniske relevans af dette fund kunne ikke fastslås. **Se pkt. 4.4 og 4.5**~~

I princippet kan samtlige bivirkninger, der er observeret ved systemisk administration af Actilyse (ved brug af pakningsstørrelserne med 10, 20, 50 mg alteplase, se venligst produktresuméet for disse præparater), også forekomme ved behandling af tilstoppede katetre i de tilfælde, hvor Actilyse Cathflo (2 mg alteplase) går over i kredsløbet (f.eks. blødning, emboli, overfølsomhedsreaktioner/~~anafylaktoide reaktioner~~, blodtryksfald, kvalme, opkastning og forhøjet kropstemperatur). Farmakokinetiske data tyder dog på, at der ikke opnås fysiologisk betydende plasmakonzentrationer ved denne dosis.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Januar 2018 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10. marts 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	9. maj 2018