

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 Alteplase wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage der Prüfung der Daten aus der klinischen Anwendung und der Literatur empfiehlt der PRAC eine Änderung der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die Alteplase enthalten und zur fibrinolytischen Therapie bei akutem Herzinfarkt, bei akuter massiver Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität und bei akutem ischämischen Schlaganfall angewendet werden, um das Risiko eines Angioödems in den Abschnitten 4.4 und 4.5 besser zum Ausdruck zu bringen. Darüber hinaus sollten die Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale aller Alteplase enthaltenden Arzneimittel geändert werden, um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen besser zum Ausdruck zu bringen. Eine Aktualisierung der Packungsbeilage ist nicht erforderlich, da die patientenspezifischen Informationen von den vorgeschlagenen Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht betroffen sind.

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 Alteplase der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Alteplase 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 Alteplase 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

Für Alteplase enthaltende Arzneimittel, die zur fibrinolytischen Therapie bei akutem Herzinfarkt, bei akuter massiver Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität und bei akutem ischämischen Schlaganfall zugelassen sind:

- Abschnitt 4.4

Überempfindlichkeit

~~Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen das rekombinante, menschliche Gewebs-Plasminogenaktivator-Molekül wurde nach einmaliger Behandlung nicht beobachtet. Es liegen keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung von Actilyse vor. Anaphylaktische Reaktionen~~ **Immunvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen** in Zusammenhang mit der Anwendung von Actilyse sind selten und können durch die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Alteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess), ~~oder~~ einen der sonstigen Bestandteile verursacht werden. ~~Der oder den~~ Stopfen der Durchstechflasche aus Glas von Actilyse Pulver, ~~der~~ enthält Naturkautschuk (ein Latexderivat), welches allergische Reaktionen auslösen kann **enthält, verursacht werden. Eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen das rekombinante, menschliche Gewebs-Plasminogenaktivator-Molekül wurde nach einmaliger Behandlung nicht beobachtet. Es liegen keine systematischen Erfahrungen zu einer wiederholten Anwendung von Actilyse vor.**

Es besteht außerdem ein Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch nicht-immunologische Mechanismen vermittelt werden.

Das Angioödem ist die am häufigsten unter Actilyse berichtete Überempfindlichkeitsreaktion. Dieses Risiko kann bei der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die in einer der zugelassenen Indikationen behandelt werden, sind während und bis zu 24 Stunden nach der Infusion auf ein Angioödem zu überwachen.

Bei Auftreten Sollte einer anaphylaktische Reaktion schweren Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Angioödem) auftreten sollte die Infusion abgebrochen und unverzüglich geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Diese können auch eine Intubation umfassen.

- Abschnitt 4.5

~~Den Fallberichten über anaphylaktoide Reaktionen zufolge erhielt ein relativ größerer Anteil der Patienten gleichzeitig ACE-Hemmer; demnach kann die~~ **Die** gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern **kann** das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion **Überempfindlichkeitsreaktion** erhöhen **(siehe Abschnitt 4.4).**

- Abschnitt 4.8

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen (z. B. allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schock oder andere mit einer allergischen Reaktion verbundenen Symptome)*
Sehr selten	Schwere Anaphylaxie

* Erkrankungen des Immunsystems

~~In seltenen Fällen wurde eine vorübergehende Antikörperbildung gegen Actilyse mit niedrigen Titern beobachtet. Eine klinische Relevanz konnte nicht nachgewiesen werden. **Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.**~~

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Für Alteplase enthaltende Arzneimittel, die zur thrombolytischen Behandlung von verschlossenen zentralen Venenkathetern einschließlich Hämodialysekathetern zugelassen sind:

- Abschnitt 4.4

Überempfindlichkeit

Die Bildung von Antikörpern bei Patienten, die eine oder mehr Dosen von Alteplase erhalten haben, um die Funktionsfähigkeit eines zentralen Venenkatheters wiederherzustellen, wurde nicht untersucht. ~~Eine Überempfindlichkeit könnte in diesem Fall auftreten, obwohl keine physiologisch relevanten Plasmakonzentrationen erreicht werden. Anaphylaktische Reaktionen~~

Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Actilyse Cathflo ~~sind selten und können durch die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Alteplase, Gentamicin (Spurenrückstand aus dem Herstellungsprozess), oder einen der sonstigen Bestandteile verursacht werden. Der oder den~~ Stopfen der Durchstechflasche aus Glas von Actilyse Cathflo Pulver, **der enthält Naturkautschuk (ein Latexderivat), welches allergische Reaktionen auslösen kann enthält, verursacht werden.**

Bei Auftreten Sollte einer ~~anaphylaktische Reaktion~~ **schweren Überempfindlichkeitsreaktion** auftreten sollte die Instillation abgebrochen und **unverzüglich** geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden.

- Abschnitt 4.5

~~Den Fallberichten über anaphylaktoide Reaktionen zufolge erhielt ein relativ größerer Anteil der Patienten gleichzeitig ACE-Hemmer; demnach kann die~~ **Die** gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern **kann** das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion **Überempfindlichkeitsreaktion** erhöhen.

- Abschnitt 4.8

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen (z. B. allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie, Schock oder andere mit einer allergischen Reaktion verbundenen Symptome)*
Sehr selten	Schwere Anaphylaxie

* Erkrankungen des Immunsystems

~~In seltenen Fällen wurde eine vorübergehende Antikörperbildung gegen Actilyse mit niedrigen Titern beobachtet. Eine klinische Relevanz konnte nicht nachgewiesen werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.~~

Grundsätzlich können alle Nebenwirkungen, die bei der systemischen Applikation von Actilyse (bei Anwendung der 10, 20, 50 mg Darreichung von Alteplase, siehe entsprechende Fachinformation) aufgetreten sind, auch bei der Anwendung bei verschlossenen Kathetern auftreten, falls Actilyse Cathflo (2 mg Alteplase) in den systemischen Kreislauf gelangt (z. B. Blutungen, Embolie, Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Körpertemperatur). Pharmakokinetische Daten deuten jedoch darauf hin, dass physiologisch relevante Plasmakonzentrationen bei Anwendung dieser Dosierung nicht erreicht werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. März 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	9. Mai 2018