

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων  
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αλτεπλάση, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση την ανασκόπηση των δεδομένων από την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία και τη βιβλιογραφία, η PRAC συνιστά μια τροποποίηση της ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλτεπλάση, τα οποία ενδείκνυνται για τη θρομβολυτική θεραπεία σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία μαζική πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική αστάθεια και του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έτσι ώστε να αντικατοπτρίζουν καλύτερα τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος στις παραγράφους 4.4, 4.5 επιπλέον, προκειμένου να αντικατοπτρίζεται καλύτερα ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας με την αλτεπλάση, οι παράγραφοι 4.4, 4.5 και 4.8 της ΠΧΠ όλων των προϊόντων που περιέχουν αλτεπλάση θα πρέπει να τροποποιηθούν. Ενημερώσεις του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης δεν είναι απαραίτητες καθώς οι πληροφορίες που προορίζονται για τους ασθενείς δεν επηρεάζονται από τις προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλτεπλάση, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αλτεπλάση παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλτεπλάση και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

## **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

*Για τα προϊόντα που περιέχουν αλτεπλάση, τα οποία είναι εγκεκριμένα για τη θρομβολυτική θεραπεία σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία μαζική πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική αστάθεια και του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου:*

- Παράγραφος 4.4

### Υπερευαισθησία

~~Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων για το ανασυνδεδεμένο μόριο του ανθρώπινου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου μετά τη θεραπεία. Δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία για την επαναχορήγηση του Actilyse. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις~~  
**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μεσολαβούμενες από ανοσολογικό μηχανισμό** που σχετίζονται με τη χορήγηση του Actilyse είναι σπάνιες και μπορεί να προκληθούν από υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό αλτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος κατάλοιπο της διαδικασίας παραγωγής), ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, **ή το πόμα του γυάλινου φιαλιδίου με τη σκόνη Actilyse το οποίο περιέχει φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ)**, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. ~~Δεν έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος σχηματισμός αντισωμάτων για το ανασυνδεδεμένο μόριο του ανθρώπινου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου μετά τη θεραπεία. Δεν υπάρχει συστηματική εμπειρία για την επαναχορήγηση του Actilyse.~~

**Υπάρχει επίσης κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας μεσολαβούμενων από μη ανοσολογικό μηχανισμό.**

**Το αγγειοοίδημα αντιπροσωπεύει την πιο συχνή αντίδραση υπερευαισθησίας που αναφέρθηκε με το Actilyse. Αυτός ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι ενισχυμένος στην ένδειξη του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και μέσω της ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολείς MEA (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για οποιαδήποτε εγκεκριμένη ένδειξη θα πρέπει να παρακολουθούνται για αγγειοοίδημα κατά τη διάρκεια και για έως και 24 ώρες μετά την έγχυση.**

Αν παρατηρηθεί ~~αναφυλακτοειδής αντίδραση~~ **βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα)**, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και η κατάλληλη αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει **άμεσα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει διασωλήνωση.**

- Παράγραφος 4.5

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ~~αναφυλακτικής αντίδρασης~~ **αντίδρασης υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4)**, καθώς σε περιπτώσεις που περιγράφηκαν τέτοιες αντιδράσεις, ένα σχετικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών λάμβανε ταυτόχρονα αναστολείς MEA ταυτόχρονα.

- Παράγραφος 4.8

| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| σπάνιες                                  | αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλακτοειδείς (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων εξάνθημα, κνίδωση, βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, υπόταση, καταπληξία ή ως οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις)* |
| πολύ σπάνιες                             | σοβαρή αναφυλαξία                                                                                                                                                                                                                        |

\* Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Παροδική ανάπτυξη αντισωμάτων για το Actilyse έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις και σε χαμηλούς τίτλους, αλλά δε διαπιστώθηκε κλινική σημασία αυτού του ευρήματος. **Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5**

### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για τα προϊόντα που περιέχουν αλτεπλάση, τα οποία είναι εγκεκριμένα για τη θρομβολυτική αγωγή των φραγμένων συσκευών κεντρικού φλεβικού καθετηριασμού περιλαμβανομένων και εκείνων που χρησιμοποιούνται για αιμοδιάλυση:

- Παράγραφος 4.4

#### Υπερευαισθησία

Η δημιουργία αντισωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν μία ή περισσότερες δόσεις αλτεπλάσης για την αποκατάσταση δυσλειτουργούντων συσκευών κεντρικών φλεβικών καθετήρων δεν έχει μελετηθεί. Αν και φυσιολογικά δεν επιτυγχάνονται οι σχετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, μπορεί να εμφανιστεί υπερευαισθησία. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με τη χορήγηση του Actilyse Cathflo μπορεί να προκληθούν από υπερευαισθησία στη δραστική ουσία αλτεπλάση, στη γενταμυκίνη (ένα ίχνος κατάλοιπο της διαδικασίας παραγωγής), ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, ή το το πόμα του γυάλινου φιαλιδίου με τη σκόνη Actilyse Cathflo το οποίο περιέχει φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Αν συμβεί μια αναφυλακτική αντίδραση ή μια βαριά αντίδραση υπερευαισθησίας, η ενστάλαξη θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η κατάλληλη θεραπεία.

- Παράγραφος 4.5

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αναφυλακτικής αντίδρασης αντίδρασης υπερευαισθησίας, καθώς σε περιπτώσεις που περιγράφηκαν τέτοιες αντιδράσεις, ένα σχετικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών λάμβανε ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ.

- Παράγραφος 4.8

| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| σπάνιες                                  | αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλακτοειδείς (π.χ. αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων εξάνθημα, κνίδωση, βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, υπόταση, καταπληξία ή οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις)* |
| πολύ σπάνιες                             | σοβαρή αναφυλαξία                                                                                                                                                                                                                     |

**\*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Παροδική ανάπτυξη αντισωμάτων για το Actilyse έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις και σε χαμηλούς τίτλους, αλλά δε διαπιστώθηκε κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος. **Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5**

Κατ' αρχήν, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται κατά τη συστηματική χορήγηση του Actilyse (με τη χρήση των περιεκτικοτήτων αλτεπλάσης των 10 mg, 20 mg, 50 mg, παρακαλούμε αναφερθείτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ) μπορεί επίσης να συμβούν κατά την αντιμετώπιση των φραγμένων καθετήρων σε περιπτώσεις που το Actilyse Cathflo (αλτεπλάση 2 mg) εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία (π.χ. αιμορραγία, εμβολή, αντίδραση υπερευαισθησίας/αναφυλακτοειδής, μειωμένη αρτηριακή πίεση, ναυτία, έμετος, αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος). Ωστόσο, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι σχετικές από άποψης φυσιολογίας συγκεντρώσεις πλάσματος δεν επιτυγχάνονται με τη χρήση αυτής της δόσης.

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh Ιανουαρίου 2018 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:             | 10 Μαρτίου 2018                     |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 9 Μαΐου 2018                        |