

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących alteplazy, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie przeglądu danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu do obrotu i literatury, komitet PRAC zaleca dokonanie zmian w ChPL produktów leczniczych zawierających alteplazę, wskazanych do stosowania w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną oraz ostrego udaru niedokrwiennego, w celu lepszego odzwierciedlenia w punktach 4.4, 4.5 ryzyka obrzęku naczynioruchowego; ponadto w celu lepszego odzwierciedlenia ryzyka reakcji nadwrażliwości po podaniu alteplazy, należy dokonać zmian w punktach 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL wszystkich produktów zawierających alteplazę. Nie jest konieczna aktualizacja ulotki dla pacjenta, ponieważ proponowane zmiany w ChPL nie dotyczą informacji przeznaczonych dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących alteplazy grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną alteplazę, pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające alteplazę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dotyczy produktów zawierających alteplazę, zatwierdzonych do stosowania w leczeniu trombolitycznym świeżego zawału mięśnia sercowego, ostrej masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną oraz ostrego udaru niedokrwiennego:

- Punkt 4.4

Nadwrażliwość

Nie obserwowano, aby po leczeniu dochodziło do długotrwałego wytwarzania przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie uzyskano usystematyzowanych doświadczeń z ponownym podawaniem produktu Actilyse. Reakcje rzekomoanafilaktyczne **nadwrażliwości o podłożu immunologicznym** związane ze stosowaniem tego leku występują rzadko i mogą być powodowane przez nadwrażliwość na substancję czynną - alteplazę, na gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania), ~~lub na~~ dowolną z substancji pomocniczych: **lub** ~~Korek~~**korek** fiolki szklanej z produktem Actilyse w proszku, zawierający naturalną gumę (pochodną kauczuku), ~~która może powodować reakcje alergiczne.~~ **Nie obserwowano, aby po leczeniu dochodziło do długotrwałego wytwarzania przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Nie ma systematycznych doświadczeń z ponownym podawaniem produktu Actilyse.**

Występuje również ryzyko reakcji nadwrażliwości o mechanizmie nieimmunologicznym.

Obrzęk naczynioruchowy jest najczęstszą reakcją nadwrażliwości notowaną po zastosowaniu produktu leczniczego Actilyse. Ryzyko jego wystąpienia może być zwiększone podczas leczenia ostrego udaru niedokrwiennego i (lub) jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.5). Pacjentów leczonych z powodu któregośkolwiek z zatwierdzonych wskazań, należy, podczas podawania infuzji dożyłnej oraz do 24 godzin po jej zakończeniu obserwować, czy nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego.

Jeśli wystąpi ~~reakcji rzekomoanafilaktycznej~~ **ciężka reakcja nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy)**, należy przerwać podawanie infuzji dożyłnej i **niezwłocznie** rozpocząć właściwe leczenie. **Może ono obejmować intubację.**

- Punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji ~~anafilaktycznych~~ **nadwrażliwości (patrz punkt 4.4)**, ponieważ w opisywanych przypadkach wystąpienia tego typu reakcji odsetek pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory ACE był większy.

- Punkt 4.8

Zaburzenia układu immunologicznego	
rzadko	reakcje nadwrażliwości/ reakcje rzekomoanafilaktyczne (np. reakcje alergiczne, w tym wysypka, pokrzywka, skurec oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, wstrząs lub każdy inny objaw

	związany z reakcjami alergicznymi)*
bardzo rzadko	ciężkie reakcje anafilaktyczne

***Zaburzenia układu immunologicznego**

W rzadkich przypadkach stwierdzono przejściowo przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Actilyse w niskich mianach, ale nie ustalono ich klinicznego znaczenia. **Patrz punkty 4.4 i 4.5.**

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dotyczy produktów zawierających alteplazę, zatwierdzonych do stosowania w leczeniu trombolitycznym w przypadku niedrożności cewników do wkłucia centralnego, w tym cewników stosowanych do hemodializy:

- Punkt 4.4

Nadwrażliwość

Nie przeprowadzono badań dotyczących wytwarzania przeciwciał u pacjentów otrzymujących jedną lub więcej dawek alteplazy w celu udrożnienia niedrożnych cewników do wkłucia centralnego. ~~Mimo że fizjologicznie istotne stężenia w osoczu nie są osiągnięte, może wystąpić nadwrażliwość.~~ Reakcje ~~rzekomoanafilaktyczne~~ **nadwrażliwości** związane ze stosowaniem produktu leczniczego Actilyse Cathflo mogą być powodowane przez ~~nadwrażliwość na~~ substancję czynną - alteplazę, ~~na~~ gentamycynę (śladowa pozostałość z procesu wytwarzania), ~~lub na~~ dowolną z substancji pomocniczych: ~~lub~~ **Korek** fiolki szklanej z produktem Actilyse Cathflo w proszku, zawierający naturalną gumę (pochodną kauczuku), ~~która może powodować reakcje alergiczne.~~

Jeśli wystąpi ~~reakcji rzekomoanafilaktycznej~~ **ciężka reakcja nadwrażliwości**, należy przerwać podawanie produktu i **niezwłocznie** rozpocząć właściwe leczenie.

- Punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko reakcji ~~anafilaktycznych~~ **nadwrażliwości**, ponieważ w opisywanych przypadkach wystąpienia tego typu reakcji odsetek pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory ACE był większy.

- Punkt 4.8

Zaburzenia układu immunologicznego	
rzadko	reakcje nadwrażliwości/ reakcje rzekomoanafilaktyczne (np. reakcje alergiczne, w tym wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczyń ruchowy, niedociśnienie tętnicze, wstrząs lub każdy inny objaw związany z reakcjami alergicznymi)*
bardzo rzadko	ciężkie reakcje anafilaktyczne

***Zaburzenia układu immunologicznego**

W rzadkich przypadkach stwierdzono przejściowo przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Actilyse w niskich mianach, ale nie ustalono ich klinicznego znaczenia. **Patrz punkty 4.4 i 4.5.**

Z zasady, wszystkie działania niepożądane występujące po ogólnoustrojowym zastosowaniu produktu leczniczego Actilyse (podczas stosowania alteplazy w dawce 10 mg, 20 mg, 50 mg, należy zapoznać się z odpowiednią ChPL) mogą również wystąpić podczas udrażniania niedrożnych cewników, gdy produkt leczniczy Actilyse Cathflo (2 mg alteplazy) dotrze do krążenia ogólnego (np. krwotok, zatorowość, reakcje nadwrażliwości/~~reakcje anafilaktyczne~~, obniżone ciśnienie krwi, nudności, wymioty, podwyższona temperatura ciała). Jednak dane farmakokinetyczne wskazują, że fizjologicznie istotne stężenia w osoczu nie są osiągnięte podczas stosowania tej dawki.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	10 marca 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	9 maja 2018 r.