

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alteplaasi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Turuletulekujärgse jälgimise käigus ja kirjandusest kogutud andmete põhjal soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta nende alteplaasi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid, mida kasutatakse järgmistel näidustustel: trombolüütiline ravi ägeda müokardiinfarkti korral, kopsuarteri massiivne trombemboolia, millega kaasneb hemodünaamiline ebastabiilsus, ja äge isheemiline ajuinsult. Selle muutuse eesmärk on paremini kajastada angioödeemi riski lõikudes 4.4 ja 4.5; lisaks tuleb muuta kõigi alteplaasi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtete lõike 4.4, 4.5 ja 4.8, et paremini kajastada alteplaasi kasutamisel esineda võivate ülitundlikkusreaktsioonide riski. Pakendi infolehte ei ole vaja muuta, sest ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtavad muudatused ei mõjuta patsiendile mõeldud teavet.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alteplaasi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et alteplaasi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele alteplaasi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Alteplaasi sisaldavad ravimid, mis on saanud müügiloo kasutamiseks järgmistel näidustustel: trombolüütiline ravi ägeda müokardiinfarkti korral, kopsuarteri massiivne trombemboolia, millega kaasneb hemodünaamiline ebastabiilsus, ja äge isheemiline ajuinsult:

- Lõik 4.4

Ülitundlikkus

Pärast ravi ei ole täheldatud püsivat antikehade moodustumist rekombinantse inimkoe tüüpi plasminogeeni aktivaatori molekuli suhtes. Puudub süstemaatiline kogemus Actilyse'i taasmanustamisega. Anafülaktoidsed Actilyse'i manustamisega seotud immuun-vahendatud ülitundlikkusreaktsioonid esinevad harva ning võivad olla eella põhjustatud ülitundlikkusest toimeaine alteplaasi, gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäätke), või mõne mis tahes selles ravimis sisalduva aine suhtes või Actilyse'i pulbri klaasviaali korgi, mis sisaldab naturaalsel kummi (lateksi derivaati), poolt, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Pärast ravi ei ole täheldatud püsivat antikehade moodustumist rekombinantse inimkoe tüüpi plasminogeeni aktivaatori molekuli suhtes. Puudub süstemaatiline kogemus Actilyse'i taasmanustamisega.

Samuti esineb mitteimmunoloogiliste mehhanismide poolt esile kutsutud ülitundlikkusreaktsioonide risk.

Angioödeem on Actilyse'i kasutamisel kõige sagedamini teatatud ülitundlikkusreaktsioon. Angioödeemi risk võib olla suurem kasutamisel ägeda isheemilise ajuinsuldi näidustusel ja/või samaaegse ravi korral AKE-inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Actilyse'i kasutamisel registreeritud näidustustel tuleb patsiente jälgida angioödeemi suhtes kogu infusiooni aja jooksul ja kuni 24 h pärast infusiooni.

Anafülaktoide reaktsiooni Raske ülitundlikkusreaktsiooni (nt angioödeem) tekkimisel tuleb infusioon lõpetada ning kohe alustada sobivat ravi. See võib hõlmata intubatsiooni.

- Lõik 4.5

Samaaegne ravi AKE-inhibiitoritega võib suurendada anafülaktilise ülitundlikkusreaktsiooni esinemissagedust (vt lõik 4.4). Anafülaktilise reaktsiooni andnud patsientide hulgas on olnud suhteliselt palju neid, keda on samaaegselt ravitud AKE-inhibiitoritega.

- Lõik 4.8

Immuunsüsteemi häired	
harv	ülitundlikkus/anafülaktoidsed reaktsioonid (nt allergilised reaktsioonid, sh lööve, urtikaaria, bronhospasm, angioödeem, hüpotensioon, šokk või mistahes muu allergiliste reaktsioonidega seotud sümptom)*
väga harv	raske anafülaksia

*Immuunsüsteemi häired

Harvadel juhtudel on täheldatud mööduvat antikehade moodustumist Actilysele madalates tiitrites, kuid selle leiu kliinilist olulisust ei saanud kindlaks teha. Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Ravimi omaduste kokkuvõte

Alteplaasi sisaldavad ravimid, mis on heaks kiidetud ummistunud tsentraalveeni kateetrite, sh hemodialüüsiks kasutatavate kateetrite trombolüütiliseks hoolduseks:

- Lõik 4.4

Ülitundlikkus

Antikehade tekkimist patsientidel, kes saavad ühe annuse või rohkem alteplaasi mittetoimivate tsentraalveeni kateetrite taastamiseks, ei ole uuritud. Kuigi füsioloogiliselt olulisi plasmakontsentratsioone ei saavutata, võib esineda ülitundlikkust. Anafülaktoidsed **Actilyse Cathflo manustamisega seotud ülitundlikkus** reaktsioonid ei esinevad harva ning võivad olla põhjustatud võivad olla põhjustatud ülitundlikkusest toimeaine alteplaasi, gentamütsiini (tootmisprotsessi mikrojäätke), või mõne **mis tahes ravimis sisalduva** abiaine **suhtes või** Actilyse Cathflo pulbri klaasviaali korki, **mis** sisaldab naturaalsel kummi (lateksi derivaati), poolt, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Anafülaktoide reaktsiooni **Raske ülitundlikkusreaktsiooni** esinemisel tuleb instillatsioon lõpetada ning **kohe** alustada sobivat ravi.

- Lõik 4.5

Samaaegne ravi AKE-inhibiitoritega võib suurendada anafülaktoide **ülitundlikkus** reaktsiooni esinemissagedust. Anafülaktilise reaktsiooni andnud patsientide hulgas on olnud suhteliselt palju neid, keda on samaaegselt ravitud AKE-inhibiitoritega.

- Lõik 4.8

Immuunsüsteemi häired	
harv	ülitundlikkus-/anafülaktoidsed reaktsioonid (nt allergilised reaktsioonid, sh lööve, urtikaaria, bronhospasm, angioödeem, hüpotensioon, šokk või mistahes muu allergiliste reaktsioonidega seotud sümptom)*
väga harv	raske anafülaksia

***Immuunsüsteemi häired**

Harvadel juhtudel on täheldatud mööduvat antikehade moodustumist Actilysele madalates tiitrites, kuid selle leiu kliinilist olulisust ei saanud kindlaks teha. Vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Põhimõtteliselt võivad kõik Actilyse'i süsteemsel kasutamisel ilmnevad kõrvaltoimed (alteplaasi 10, 20, 50 mg annuste kasutamine vt vastav ravimi omaduste kokkuvõte) esineda ka ummistunud kateetrite hooldamisel juhtudel, kui Actilyse Cathflo (2 mg alteplaasi) jõuab süsteemsesse vereringesse (nt hemorraagia, emboolia, ülitundlikkus-/anafülaktilised reaktsioonid, vererõhu langus, iiveldus, oksendamine, kehatemperatuuri tõus). Siiski näitavad farmakokineetika andmed, et füsioloogiliselt olulisi plasmakontsentratsioone selle annuse kasutamisel ei saavutata.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	10.03.2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	9.05.2018