

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt alteplaasia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta ja kirjallisuudesta saadun datan arvioinnin perusteella PRAC suosittelee alteplaasia sisältävien, akuutin sydäninfarktin, akuutin massiivisen keuhkoembolian ja siihen liittyvän hemodynaamisen häiriön sekä akuutin iskeemisen aivohalvauksen trombolyyttiseen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen muuttamista siten, että kohdat 4.4 ja 4.5 kuvaavat paremmin angioedeeman riskiä. Sen lisäksi kaikkien alteplaasia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetojen kohtia 4.4, 4.5 ja 4.8 on muutettava siten, että ne kuvaavat paremmin alteplaasin käytön yhteydessä esiintyvien yliherkkyyssreaktioiden riskiä. Pakkausselostetta ei ole tarpeen päivittää, sillä ehdotetuilla valmisteyhteenvedon muutoksilla ei ole vaikutusta potilaalle tarkoitettuihin tietoihin.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Alteplaasia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että alteplaasia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin alteplaasia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ylivivattu)

Valmisteyhtenveto

Alteplaasia sisältävät, akuutin sydäninfarktin, akuutin massiivisen keuhkoembolian ja siihen liittyvän hemodynaamisen häiriön sekä akuutin iskeemisen aivohalvauksen trombolyyttiseen hoitoon hyväksytyt valmisteet:

- Kohta 4.4

Yliherkkyys

Hoidon jälkeen ei ole havaittu pysyvää vasta-aineiden muodostumista rekombinantille ihmisen kudostyyppin plasminogeeniaktivaattorimolekyyli. Actilyse-valmisteen toistuvasta annostelusta ei ole systemaattista kokemusta. Anafylaktoidiset Immuunivälitteiset yliherkkyysreaktiot Actilyse-valmisteen annon yhteydessä ovat harvinaisia ja ne voivat johtua yliherkkydestä vaikuttavalle aineelle alteplaasille, gentamisiinille vaikuttavasta aineesta alteplaasista, gentamisiinista (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) tai mille tahansa apuaineelle, mistä tahansa apuaineesta- tai Actilyse-valmisteen lasisen kuiva-ainepullon tulppa lasisen kuiva-ainepullon tulpasta, joka sisältää luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Hoidon jälkeen ei ole havaittu pysyvää vasta-aineiden muodostumista rekombinantille ihmisen kudostyyppin plasminogeeniaktivaattorimolekyyli. Actilyse-valmisteen toistuvasta annostelusta ei ole systemaattista kokemusta.

Myös ei-immunologisen mekanismin kautta välittyvien yliherkkyysreaktioiden riski on olemassa.

Angioedeema on yleisin Actilyse-valmisteen käytön yhteydessä raportoitu yliherkkyysreaktio. Tämä riski voi olla suurentunut käyttöaiheessa akuutti iskeeminen aivohalvaus ja/tai samanaikaisen ACE-estäjähoidon yhteydessä (ks. kohta 4.5). Minkä tahansa hyväksytyn käyttöaiheen vuoksi hoidettavia potilaita on seurattava angioedeeman varalta infuusion aikana ja 24 tunnin ajan sen jälkeen.

Jos potilas saa ~~anafylaktoidisen reaktion~~ vaikean yliherkkyysreaktion (esim. angioedeeman), infuusio on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava heti. Tähän voi sisältyä intubaatio.

- Kohta 4.5

ACE-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä ~~anafylaktoidisten~~ yliherkkyysreaktioiden esiintymisriskiä (ks. kohta 4.4). Tapauksissa, joissa ko. reaktioita on kuvattu, suhteellisen suuri osuus potilaista sai samanaikaisesti ACE-estäjiä.

- Kohta 4.8

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysreaktiot/ anafylaktoidiset reaktiot (esim. allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, nokkosrokko, keuhkoputkien supistuminen, angioedeema, hypotensio, shokki ja muut allergisiin reaktioihin liittyvät oireet)*
Hyvin harvinainen	Vakava anafylaksia

*Immuunijärjestelmä

~~Actilyse-valmisteelle on havaittu muodostuvan pieniä määriä vasta-aineita harvoissa ohimenevissä tapauksissa. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä. Ks. kohdat 4.4 ja 4.5~~

Valmisteyhteenveto

Alteplaasia sisältävät valmisteet, jotka on hyväksytty tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien, myös hemodialyysissä käytettävien katetrien, trombolyyttiseen hoitoon:

- Kohta 4.4

Yliherkkyys

Vasta-aineiden muodostumista potilailla, jotka ovat saaneet yhden tai useamman annoksen alteplaasia tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien korjaamiseen, ei ole tutkittu. ~~Vaikka fysiologisesti merkittäviä plasmapitoisuuksia ei saavuteta, yliherkkyyttä saattaa esiintyä. Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle alteplaasille, gentamisiinille~~ **Vaikuttava aine alteplaasi, gentamisiini** (hyvin pieni jäämä valmistusprosessista) ~~tai mille tahansa apuaineelle, mikä tahansa apuaine tai Actilyse-valmisteen lasisen kuiva-ainepullon tulppa, joka sisältää luonnonkumia (lateksin johdannainen), voi aiheuttaa anafylaktoidisia~~ **Yliherkkyysreaktioita Actilyse-valmisteen annon yhteydessä. Actilyse-valmisteen lasisen kuiva-ainepullon tulppa sisältää luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.**

Jos potilas saa ~~anafylaktoidisen~~ **vaikean yliherkkyysreaktion**, injisointi on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava **heti**.

- Kohta 4.5

ACE-estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä ~~anafylaktoidisten~~ **yliherkkyysreaktioiden** esiintymisriskiä. Tapauksissa, joissa ko. reaktioita on kuvattu, suhteellisen suuri osuus potilaista sai samanaikaisesti ACE-estäjiä.

- Kohta 4.8

Immuunijärjestelmä	
harvinainen	Yliherkkyysreaktiot/ anafylaktoidiset reaktiot (esim. allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, nokkosrokko, keuhkoputkien supistuminen, angioedeema, hypotensio, shokki tai mikä tahansa muu allergiseen reaktioon liittyvä oire)*
hyvin harvinainen	Vakava anafylaksia

~~*Immuunijärjestelmä~~

~~Actilyse-valmisteelle on havaittu muodostuvan pieniä määriä vasta-aineita harvoissa ohimenevissä tapauksissa. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä. Ks. kohdat 4.4 ja 4.5~~

Periaatteessa kaikkia haittavaikutuksia, joita on havaittu Actilyse-valmisteen systeemisessä käytössä (10, 20, 50 mg:n alteplaasipakkauksia käytettäessä, ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot), voi ilmetä myös tukkeutuneiden katetrien hoidossa tapauksissa, joissa Actilyse (2 mg alteplaasia) saavuttaa systeemisen verenkierron (esim. verenvuoto, embolia, yliherkkyysreaktiot/~~anafylaktoidiset reaktiot~~, alentunut verenpaine, pahoinvointi, oksentelu, kohonnut kehon lämpötila). Farmakokineettiset tiedot kuitenkin osoittavat, että tällä annostuksella ei saavuteta fysiologisesti merkittäviä pitoisuuksia plasmassa.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10. maaliskuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	9. toukokuuta 2018