

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alteplazu, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju pregleda podataka prikupljenih tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i iz literature, PRAC preporučuje izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže alteplazu, indicirane za trombolitičko liječenje u akutnom infarktu miokarda, akutnoj masivnoj plućnoj emboliji s hemodinamičnom nestabilnošću i akutnom ishemijskom moždanom udaru, kako bi se bolje istaknuo rizik od angioedema u dijelovima 4.4, 4.5; nadalje, kako bi se bolje istaknuo rizik od reakcija preosjetljivosti na alteplazu, potrebno je izmijeniti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve lijekove koji sadrže alteplazu. Nije potrebno ažurirati uputu o lijeku, jer predložene izmjene sažetka opisa svojstava lijeka ne utječu na informacije namijenjene bolesnicima.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alteplazu, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) alteplazu nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže alteplazu trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Za lijekove koji sadrže alteplazu odobrene za trombolitičko liječenje u akutnom infarktu miokarda, akutnoj masivnoj plućnoj emboliji s hemodinamičnom nestabilnošću i akutnom ishemijskom moždanom udaru:

- Dio 4.4

Preosjetljivost

Nije primijećeno zadržano stvaranje antitijela na molekulu aktivatora plazminogena ljudskog tkiva dobivenu rekombinantnom tehnikom nakon liječenja. Ne postoji sustavno iskustvo s ponovnom primjenom Actilysea. Imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti povezane s primjenom Actilysea su rijetke te mogu biti izazvane preosjetljivošću na djelatnom tvari alteplazom, gentamicinom (ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa), ili nekom od pomoćnih tvari ili zatvaračem staklene bočice s praškom Actilyse koji sadrži prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može izazvati alergijske reakcije. Nije primijećeno zadržano stvaranje protutijela na molekulu aktivatora plazminogena ljudskog tkiva dobivenu rekombinantnom tehnikom nakon liječenja. Ne postoji sustavno iskustvo s ponovnom primjenom Actilysea.

Također postoji rizik od reakcija preosjetljivosti posredovanih neimunološkim mehanizmom.

Angioedem predstavlja najčešću reakciju preosjetljivosti zabilježenu uz Actilyse. Taj rizik može biti povećan u indikaciji akutnog ishemijskog moždanog udara i/ili kod istodobnog liječenja ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.5). Bolesnike liječene zbog bilo koje odobrene indikacije potrebno je pratiti zbog mogućeg razvoja angioedema tijekom i do 24 sata nakon infuzije.

Ako dođe do ~~anafilaktoidne~~ teške reakcije preosjetljivosti (npr. angioedema), mora se prekinuti primjena infuzije te odmah uvesti odgovarajuće liječenje. Ono može uključivati intubaciju.

- Dio 4.5

Istodobna primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik ~~anafilaktoidne~~ reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4), budući da je među opisanim slučajevima, budući da je među opisanim slučajevima razmjerno visok udio bolesnika istodobno primao ACE inhibitore.

- Dio 4.8

Poremećaji imunološkog sustava	
rijetko	reakcije preosjetljivosti /anafilaktoidne reakcije (npr. alergijske reakcije uključujući osip, urtikarija, bronhospazam, angioedem, hipotenzija, šok i/ili neki drugi simptom povezan s alergijskim reakcijama)*
vrlo rijetko	teška anafilaksija

*Poremećaji imunološkog sustava

Primjećeno je prolazno stvaranje protutijela na Actilyse u rijetkim slučajevima i s niskim titrovima, ali se nije mogao utvrditi njihov klinički značaj. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Sažetak opisa svojstava lijeka

Za lijekove koji sadrže alteplazu odobrene za trombolitičko liječenje okluzije centralnih venskih katetera uključujući one koji se koriste za hemodijalizu:

- Dio 4.4

Preosjetljivost

Nije ispitano stvaranje protutijela u bolesnika koji su primili jednu ili više doza alteplaze zbog ponovne uspostave funkcije centralnog venskog katetera. ~~Iako se ne postižu fiziološki važne koncentracije u plazmi, može se razviti preosjetljivost. Anafilaktoidne reakcije~~ Reakcije **preosjetljivosti** povezane s primjenom lijeka Actilyse Cathflo mogu biti uzrokovane ~~preosjetljivošću na~~ djelatnom tvari alteplazom, gentamicinom (ostatak u tragovima iz proizvodnog procesa), ~~ili nekom od pomoćnih tvari ili čepom~~ staklene bočice s praškom Actilyse Cathflo **koji** sadrži prirodnu gumu (derivat lateksa) ~~koja može izazvati alergijske reakcije.~~

Ako nastane ~~anafilaktoidna~~ **teška** reakcija **preosjetljivosti**, mora se prekinuti primjena infuzije te **odmah** uvesti odgovarajuće liječenje.

- Dio 4.5

Istodobna primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik od ~~anafilaktoidne~~ reakcije **preosjetljivosti**. ~~budući da je među opisanim slučajevima razmjerno visok udio bolesnika istodobno primao ACE inhibitore.~~

- Dio 4.8

Poremećaji imunološkog sustava	
rijetko	reakcije preosjetljivosti /anafilaktoidne reakcije (npr. alergijske reakcije uključujući osip, urtikarija, bronhospazam, angioedem, hipotenzija, šok ili neki drugi simptom povezan s alergijskim reakcijama)*
vrlo rijetko	teška anafilaksija

*Poremećaji imunološkog sustava

~~Primjećeno je prolazno stvaranje protutijela na Actilyse u rijetkim slučajevima i s niskim titrovima, ali se nije mogao utvrditi njihov klinički značaj. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.~~

U načelu, sve nuspojave kakve nastaju kod sistemske primjene lijeka Actilyse (primjenom alteplaze u dozama od 10, 20, 50 mg, pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka) mogu se pojaviti i tijekom liječenja okluzije katetera u slučajevima kad Actilyse Cathflo (2 mg alteplaze) dostigne u sistemski krvotok (npr. krvarenje, embolija, reakcije preosjetljivosti/~~anafilaktoidne reakcije~~, snižen krvni tlak, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura). Međutim, farmakokinetički podaci pokazuju da se kod primjene ove doze ne postižu fiziološki važne koncentracije u plazmi.

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. ožujka 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	9. svibnja 2018.