

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az alteplázra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatal utáni felügyeletből származókövetés, valamint az irodalmi adatok áttekintése alapján a PRAC az alteplázt tartalmazó, akut myocardialis infarctus, haemodinamikai instabilitással járó akut, masszív tüdőembólia, valamint akut ischaemiás stroke thrombolyticus kezelésére javallott gyógyszerek alkalmazási előírásának módosítását javasolja az angiooedema kockázatának hangsúlyozása érdekében a 4.4 és 4.5 pontokban; továbbá az alteplázzal előforduló túlérzékenységi reakciók kockázatának hangsúlyozása érdekében a 4.4, 4.5. és 4.8 pontokban. A betegtájékoztató aktualizálása nem szükséges, mert az alkalmazási előírás módosításai nem érintik a betegspecifikus információkat.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az alteplázra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az altepláz hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, alteplázt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

Alteplázt tartalmazó gyógyszerek esetén, amelyek akut myocardialis infarctus, haemodinamikai instabilitással járó akut, masszív tüdőembólia, valamint akut ischaemiás stroke thrombolyticus kezelésére javallottak:

- 4.4 pont

Túlérzékenység

A kezelést követően nem figyelték meg tartósan a rekombináns humán szöveti típusú plazminogén aktivátor molekula elleni antitestek képződését. Nincs tapasztalat az Actilyse szisztémás ismételt adásával. Az Actilyse adásával kapcsolatos ~~anaphylactoid~~ **immunmediált túlérzékenységi** reakciókat ritka, és azt az altepláz hatóanyaggal, az ~~alteplázzal~~, a (gyártási folyamatból nyomokban visszamaradó) gentamicin, ~~nel~~ vagy a gyógyszer bármelyik segédanyaga ~~szembeni túlérzékenység~~, **vagy az Actilyse port tartalmazó injekciós üveg dugója (amely természetes gumit [latex-származék] tartalmaz) is okozhatja**. Az Actilyse port tartalmazó injekciós üveg dugója természetes gumit (latex származék) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat. **A kezelést követően nem figyelték meg a rekombináns humán szöveti típusú plazminogén aktivátor molekula elleni antitestek tartós képződését. Nincs tapasztalat az Actilyse szisztémás ismételt adásáról.**

Fennáll a nem immunológiai mechanizmussal mediált túlérzékenységi reakció kockázata is.

A leggyakoribb túlérzékenységi reakció, melyet az Actilyse-zel leírtak, az angiooedema. Akut ischaemiás stroke indikációban és/vagy ACE-gátlókkal való egyidejű kezelés során ennek kockázata növekszik (lásd 4.5 pont). Az infúzió beadása után 24 órán keresztül bármely engedélyezett indikációban kezelt betegnél monitorozni kell az angiooedema esetleges kialakulását. Súlyos túlérzékenységi Anaphylactoid reakció (pl. angiooedema) fellépése esetén az infúziót le kell állítani és a megfelelő kezelést azonnal meg kell kezdeni. Ez akár intubálást is jelenthet.

- 4.5 pont

ACE-inhibitorok egyidejű adása fokozhatja az ~~anaphylactoida~~ **túlérzékenységi** reakció veszélyét **(lásd 4.4 pont)**. Az anaphylactoid reakció viszonylag nagyobb arányban fordult elő az egyidejűleg ACE-gátlót is szedő betegek között.

- 4.8 pont

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
ritka	Túlérzékenységi/anaphylactoid reakciók (pl. allergiás reakciók, beleértve: bőrkkiütés, urticaria, bronchospasmus, angiooedema, alacsony vérnyomás, sokk vagy bármely egyéb, allergiás reakciókkal összefüggő tünet)*
nagyon ritka	Súlyos anaphylaxiás reakció

*Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritkán az Actilyse-zel szembeni átmeneti, alacsony titerű antitestképződést figyeltek meg, de ennek a klinikai jelentősége nem ismert. Lásd 4.4 és 4.5 pont.

Alkalmazási előírás

Alteplázt tartalmazó gyógyszerek esetén, melyek elzáródott centrális vénás katéter thrombolyticus kezelésére javallottak, ide értve a hemodialízisnél használatos kanült is:

- 4.4 pont

Túlérzékenység

Elzáródott centrális vénás katéter átjárhatóságának helyreállítása céljából adott egy vagy több dózisú altepláz-kezelés esetén az antitestképződést a betegekben nem vizsgálták. ~~Túlérzékenység akkor is előfordulhat, ha a fiziológiásan releváns plazmakoncentrációt nem sikerül elérni.~~ Az Actilyse Cathflo adásával kapcsolatos ~~anaphylactoid~~ **túlérzékenységi** reakciókat az altepláz hatóanyag, a (gyártási folyamatból nyomokban visszamaradó) gentamicin, ~~vagy bármelyik segédanyaggal, szembeni~~ **túlérzékenység okozhatja.** Az **vagy az** Actilyse Cathflo port tartalmazó injekciós üveg dugója (**amely** természetes gumit (latex származék) **tartalmaz**) ~~ami allergiás reakciókat is okozhatják.~~

Súlyos túlérzékenységi Anaphylactoid reakció (**pl. angiooedema**) fellépése esetén az instillációt abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést **azonnal** meg kell kezdeni.

- 4.5 pont

ACE-inhibitorok egyidejű adása fokozhatja az ~~anaphylactoida~~ **túlérzékenységi** reakció veszélyét. Az ~~anaphylactoid reakció viszonylag nagyobb arányban fordult elő az egyidejűleg ACE gátlót is szedő betegek között.~~

- 4.8 pont

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
ritka	Túlérzékenységi/ anaphylactoid reakciók (pl. allergiás reakciók, beleértve: bőrkivetés, urticaria, bronchospasmus, angiooedema, alacsony vérnyomás, sockk vagy bármely egyéb, allergiás reakciókkal összefüggő tünet)*
nagyon ritka	Súlyos anaphylaxiás reakció

***Immunrendszeri betegségek és tünetek**

Ritkán az Actilyse-zel szembeni átmeneti, alacsony titerű antitestképződést figyeltek meg, de ennek a klinikai jelentősége nem ismert. Lásd 4.4 és 4.5 pont.

Elméletileg minden, az Actilyse szisztémás alkalmazásánál leírt nemkívánatos mellékhatás (az altepláz 10, 20, 50 mg-os hatásereiségei esetén, lásd a megfelelő alkalmazási előírást) megjelenhet elzáródott katéter kezelésekor, amikor az Actilyse Cathflo (2 mg altepláz) eléri a szisztémás keringést (pl. haemorrhagia, embolizáció, túlérzékenységi/~~anaphylactoid~~ reakciók, vérnyomáscsökkenés, hányinger, hányás, megemelkedett testhőmérséklet). A farmakokinetikai adatok azonban azt mutatják, hogy ezen dózis alkalmazása nem éri el a fiziológiásan releváns plazmakoncentrációt.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. március 10.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. május 9.