

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir alteplasa eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á grundvelli endurskoðunar á gögnum úr eftirliti eftir markaðssetningu og rituðum heimildum, mælir PRAC með því að breytingar verði gerðar á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda alteplasa og ætluð eru til segaleysandi meðferðar við bráðu hjartadrep, bráðu umfangsmiklu lungnasegareki ásamt hemódýnamísku ójafnvægi og bráðu blóðþurrðarheillaslagi, til að endurspegla betur hættuna á ofnæmisþjóg í köflum 4.4 og 4.5. Ennfremur skal breyta köflum 4.4, 4.5 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir öll lyf sem innihalda alteplasa þannig að þeir endurspegli betur hættuna á ofnæmisviðbrögðum við notkun alteplasa. Engar uppfærslur á fylgiseðlinum eru nauðsynlegar þar sem fyrirhugaðar breytingar á samantekt á eiginleikum lyfs hafa ekki áhrif á upplýsingar sem varða sjúklinga sérstaklega.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir alteplasa telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda alteplasa, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda alteplasa og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Fyrir lyf sem innihalda alteplasa og eru leyfð til segaleysandi meðferðar við bráðu hjartadrep, bráðu umfangsmiklu lungnasegareki ásamt hemóðýnamísku ójafnvægi og bráðu blóðþurrðarheillaslagi:

- Kafli 4.4

Ofnæmi

Ekki hefur orðið vart við viðvarandi mótefnamyndun gegn sameind raðbrigða örva plasminógens af vefjagerð manna (recombinant human tissue-type plasminogen activator molecule) eftir meðferð. Ekki liggur fyrir almenn reynsla af endurtekinni gjöf Actilyse. Bráðafnæmislík Ónæmismiðluð ofnæmisviðbrögð tengd gjöf Actilyse, eru mjög sjaldgæf og geta orsakast af ofnæmi fyrirvirka efninu alteplasa, gentamícíni (snefilleifar úr framleiðsluferli), eða einhverju hjálparefnanna: eða tappanum á glerhettuglösunum með Actilyse stofni sem inniheldur náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem gæti valdið ofnæmisviðbrögðum. Ekki hefur orðið vart við viðvarandi mótefnamyndun gegn sameind raðbrigða örva plasminógens af vefjagerð manna (recombinant human tissue-type plasminogen activator molecule) eftir meðferð. Ekki liggur fyrir almenn reynsla af endurtekinni gjöf Actilyse. Einnig er hætt á ofnæmisviðbrögðum sem miðlað er með verkunarhætti sem tengist ekki ónæmiskerfinu.

Ofnæmisbjúgur er algengasta ofnæmisviðbragðið sem tilkynnt hefur verið um við notkun Actilyse. Þessi áhætta getur aukist við blóðþurrðarheillaslag og/eða samhliða meðferð með ACE-hemlum (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru við samþykktari ábendingu með tilliti til ofnæmisbjúgs meðan á meðferð stendur og í allt að 24 klst. eftir innrennsli.

Ef bráðafnæmislík viðbrögð alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmisbjúgur) koma fram, skal stöðva innrennsli og hefja þegar í stað viðeigandi meðferð. Þetta getur falið í sér barkaþræðingu.

- Kafli 4.5

Meðferð samhliða ACE-hemlum getur aukið hættu á að fram komi bráðafnæmi ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4), þar sem í þeim tilvikum sem skýrt var frá bráðafnæmi var hlutfallslega stærri hluti sjúklinganna sem notuðu ACE-hemla samhliða.

- Kafli 4.8

Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmis-/bráðafnæmislíkviðbrögð (t.d. útbrot, ofsakláði, berkjukrampi, ofnæmisbjúgur, lágþrýstingur, losteða önnur einkenni ofnæmisviðbragða)*
Koma örsjaldan fyrir	Alvarlegt bráðafnæmi

* Ónæmiskerfi

Skammtíma mótefnamyndun við Actilyse hefur komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum og í lágum títra, klínísk þýðing þessara athugana hefur ekki verið staðfest. Sjá kafla 4.4 og 4.5

Samantekt á eiginleikum lyfs

Fyrir lyf sem innihalda alteplasa og eru leyfð til segaleysandi meðferðar við stíflu í miðlægum bláæðalegg, þ.m.t. til blóðskilunar:

- Kafla 4.4

Ofnæmi

Mótefnamyndun hjá sjúklingum sem fá einn eða fleiri skammta af alteplasa til að lagfæra óvirkan miðlægum bláæðalegg hefur ekki verið rannsökuð. Þrátt fyrir að lífeðlisfræðilega marktæk plasmabéttni náist ekki kann ofnæmi að koma fram. Ofnæmisviðbrögð tengd gjöf Actilyse Cathflo geta orsakast af virka efnum alteplasa, gentamicíni (snefilleifar úr framleiðsluferli), einhverju hjálparefnanna eða tappanum á glerhettuglasinu með Actilyse Cathflo stofni sem inniheldur náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Ef bráðafnæmislik alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram, skal stöðva innrennsli og hefja þegar í stað viðeigandi meðferð.

- Kafla 4.5

Meðferð samhliða ACE-hemlum getur aukið hættu á að fram komi bráðafnæmislik ofnæmisviðbrögð þar sem nokkuð stórra hlutfall sjúklinga fékk samhliða ACE-hemla í þeim tilvikum þar sem slík viðbrögð komu fram.

- Kafla 4.8

Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmis-/bráðafnæmislikviðbrögð (t.d. útbrot, ofsakláði, berkjukrampi, ofnæmisbjúgur, lágþrýstingur, losteða önnur einkenni ofnæmisviðbragða)*
Koma örsjaldan fyrir	Alvarlegt bráðafnæmi

*Ónæmiskerfi

Skammtíma mótefnamyndun við Actilyse hefur komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum og í lágum títra; klínísk þýðing þessara athugana hefur ekki verið staðfest. **Sjá kafla 4.4 og 4.5**

Í meginatriðum geta allar aukaverkanir sem komið hafa fram við altæka notkun Actilyse (með notkun á 10, 20, 50 mg pakkningum af alteplasa, sjá viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs) einnig komið fram við meðferð á stífluðum holleggjum í tilvikum þar sem Actilyse Cathflo (2 mg af alteplasa) fer út í blóðrásina (t.d. blæðing, segamyndun, ofnæmis-/bráðafnæmisviðbrögð, blóðþrýstingslækkun, ógleði, uppköst, hækkaður líkamshiti). Hins vegar benda lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar til þess að lífeðlisfræðilega marktæk plasmabéttni náist ekki með þessum skammti.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í janúar 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	10. mars 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	9. maí 2018