

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto alteplazės periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remdamasis poregistracinio laikotarpio duomenų ir literatūros apžvalga, *PRAC* rekomenduoja iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alteplazės, vartojamos trombų tirpinimui ištikus ūminiam miokardo infarktui, pasireiškus masyviai ūminei plaučių embolijai, kai nestabili hemodinamika, ir ištikus ūminiam išeminiam insultui, PCS, kad 4.4, 4.5 skyriuose būtų geriau atspindėta angioneurozinės edemos rizika; be to, siekiant geriau atspindėti padidėjusio jautrumo reakcijų, pasireiškiančių vartojant alteplazę, riziką, reikia iš dalies pakeisti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alteplazės, PCS 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius. Pakuotės lapelio duomenų atnaujinti nereikia, nes siūlomi PCS pakeitimai pacientui skirtai informacijai įtakos neturi.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl alteplazės, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra alteplazės, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alteplazės, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (**naujas tekstas – pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – perbrauktas**)

Preparato charakteristikų santrauka

Vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra alteplazės, registruotiems trombų tirpinimui ištikus ūminiam miokardo infarktui, pasireiškus masyviai ūminei plaučių embolijai, kai nestabili hemodinamika, ir ištikus ūminiam išeminiam insultui:

- 4.4 skyrius

Padidėjęs jautrumas

Po gydymo nepastebėta pastovaus antikūnų formavimosi prieš rekombinantinio žmogaus audinių tipo plazminogeno aktyvatoriaus molekulę. Pakartotino Actilyse leidimo sistemingos patirties nėra. Anafilaktoidinės reakcijos, susijusios **Autoimuninio pobūdžio padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias** su gydymu Actilyse, yra retos ir jas gali lemti padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai alteplazei, gentamicinui **veiklioji medžiaga alteplazė, gentamicinas** (priemaišų likutis dėl gamybos proceso), arba bet kuriai pagalbinei medžiagai **bet kuri pagalbinė medžiaga arba stiklinių Stiklinių** flakonų, kuriuose yra Actilyse miltelių, kamštis, **kuris** pagamintas iš natūralios gumos (latekso darinio), galinčios sukelti alerginių reakcijų. **Po gydymo nepastebėta pastovaus antikūnų formavimosi prieš rekombinantinio žmogaus audinių tipo plazminogeno aktyvatoriaus molekulę. Pakartotino Actilyse leidimo sistemingos patirties nėra.**

Be to, yra padidėjusio jautrumo reakcijų, kilusių ne dėl imuninio atsako, rizika.

Vartojant Actilyse dažniausiai pranešta apie padidėjusio jautrumo reakciją - angioneurozinę edemą. Ši rizika gali būti didesnė vaistinio preparato skiriant ūminio išeminio insulto indikacijai ir (arba) kartu vartojant AKF inhibitorių (žr. 4.5 skyrių). Pacientus, gydomus pagal bet kurią registruotą indikaciją, infuzijos metu ir iki 24 valandų po jos reikia stebėti, ar nepasireiškia angioneurozinė edema.

Jeigu anafilaktoidinė reakcija pasireiškia **sunki padidėjusio jautrumo reakcija (pvz., angioneurozinė edema)**, infuziją reikia nutraukti ir **nedelsiant** pradėti tinkamai gydyti. **Gydant gali reikėti ir intubacijos.**

- 4.5 skyrius

Gydant kartu su AKF inhibitoriais, gali padidėti anafilaktoidinės **padidėjusio jautrumo** reakcijos rizika **žr. 4.4 skyrių**, kadangi jos pasireiškimo dažnis buvo santykinai didesnis tiems pacientams, kurie kartu su Actilyse vartojo AKF inhibitorių.

- 4.8 skyrius

Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaktoidinės reakcijos (pvz., alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, bronchų spazmą, angioneurozinę edemą, hipotenziją, šoką išbėrimas, dilgėlinė, bronchų spazmas, angioneurozinė edema, hipotenzija, šokas bei kitus su alergine reakcija susijusius simptomus)*

Labai reti	Sunki anafilaksija
------------	--------------------

*Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais stebėtas laikinas mažo titro antikūnų prieš Actilyse susiformavimas, tačiau klinikinė šio pokyčio reikšmė neįvertinta. Žr. 4.4 ir 4.5 skyrius

Preparato charakteristikų santrauka

Vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra alteplazės, registruotiems trombų tirpinimui užsikišusiuose centrinių venų prieigos įtaisuose, įskaitant naudojamus hemodializei:

- 4.4 skyrius

Padidėjęs jautrumas

Antikūnų formavimosi tyrimų su pacientais, gavusiais vieną arba daugiau alteplazės dozių neveikiančių centrinės venos prieigos įtaisų funkcionalumui atstatyti, neatlikta. ~~Padidėjęs jautrumas gali pasireikšti net ir nepasiekus fiziologiškai reikšmingos koncentracijos plazmoje. Anafilaktoidinės reakcijos, susijusios~~ **Padidėjusio jautrumo reakcijos, susijusias** su gydymu Actilyse Cathflo, gali lemti padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai alteplazei, gentamicinui **veiklioji medžiaga alteplazė, gentamicinas** (priemaišų likutis dėl gamybos proceso), ~~arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.~~ **bet kuri pagalbinė medžiaga arba stiklinių** Stiklinių flakonų, kuriuose yra Actilyse Cathflo miltelių, kamštis, **kuris** pagamintas iš natūralios gumos (latekso darinio), ~~galinčios sukelti alerginių reakcijų.~~

Jeigu anafilaktoidinė reakcija pasireiškia **sunki padidėjusio jautrumo reakcija**, lašinimą reikia nutraukti ir **nedelsiant** pradėti tinkamai gydyti.

- 4.5 skyrius

Gydant kartu su AKF inhibitoriais, gali padidėti anafilaktoidinės **padidėjusio jautrumo** reakcijos rizika, kadangi jos pasireiškimo dažnis buvo santykinai didesnis tiems pacientams, kurie kartu vartojo AKF inhibitorių.

- 4.8 skyrius

Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaktoidinės reakcijos (pvz., alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, bronchų spazmą, angioneurozinę edemą, hipotenziją, šoką išbėrimas, dilgėlinę, bronchų spazmas, angioneurozinę edema, hipotenzija, šokas bei kitus su alergine reakcija susijusius simptomus)*
Labai reti	Sunki anafilaksija

*Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais stebėtas laikinas mažo titro antikūnų prieš Actilyse susiformavimas, tačiau klinikinė šio pokyčio reikšmė neįvertinta. Žr. 4.4 ir 4.5 skyrius

Iš principo visi nepageidaujami reiškiniai, nurodyti sisteminio Actilyse vartojimo informacijoje (skiriant 10, 20, 50 mg alteplazės formas, žr. atitinkamą PCS) gali pasireikšti ir taikant užsikimšusių kateterių terapiją tais atvejais, kai Actilyse Cathflo (2 mg alteplazės) patenka į sisteminę kraujotaką (pvz.,

hemoragija, embolija, padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaktoidinės reakcijos, kraujospūdžio sumažėjimas, pykinimas, vėmimas, kūno temperatūros padidėjimas). Visgi farmakokinetiniai duomenys rodo, kad skiriant šią dozę fiziologiškai reikšmingos koncentracijos plazmoje nesusidaro.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. sausio mėn. <i>CMDh</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. kovo 10 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m gegužės 9 d.