

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par alteplāzes periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

pamatojoties uz pēcreģistrācijas pieredzes un literatūras datiem, *PRAC* iesaka veikt zāļu apraksta grozījumus alteplāzi saturošām zālēm, kas paredzētas trombolītiskai terapijai akūta miokarda infarkta, akūtas smagas plaušu embolijas ar hemodinamisku nestabilitāti un akūta išēmiska insulta ārstēšanai, lai labāk atspoguļotu angioedēmas risku 4.4., 4.5. apakšpunktos; turklāt, lai labāk atspoguļotu ar alteplāzi saistīto paaugstinātas jutības reakciju risku, visām alteplāzi saturošām zālēm nepieciešams veikt grozījumus zāļu apraksta 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktos. Lietošanas instrukcijas atjauninājumi nav nepieciešami, jo ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstos neietekmē pacientiem paredzēto informāciju.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par alteplāzi, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu alteplāzi, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur alteplāzi, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

Alteplāzi saturošām zālēm, kas apstiprinātas trombolītiskai terapijai akūta miokarda infarkta, akūtas smagas plaušu embolijas ar hemodinamisku nestabilitāti un akūta išēmiska insulta ārstēšanai:

- 4.4. apakšpunkts

Paaugstināta jutība

~~Pēc ārstēšanas ar rekombinantu cilvēka audu tipa plazminogēna aktivatoru nav novērota paliekoša antivielu veidošanās. Nav sistēmiskas pieredzes par Actilyse atkārtotu lietošanu. Anafilaktoīdas~~
Imūnrosinātas paaugstinātas jutības reakcijas, kas saistītas ar Actilyse lietošanu, ir ~~retas un to~~
~~iemesls var būt paaugstināta jutība pret aktīvo vielu~~ alteplāzi, gentamicīnu (ražošanas procesa atlikums), ~~vai jebkuru~~ no palīgvielām, ~~vai~~ Actilyse pulvera stikla flakona aizbāznis, ~~kas satur dabīgu~~
~~gumiju (lateksa derivāts), kas var radīt alerģisku reakciju. Noturīga antivielu veidošanās pret~~
~~rekombinanto cilvēka audu tipa plazminogēna aktivatora molekulu pēc ārstēšanas netika~~
~~novērota. Sistēmiskas pieredzes par atkārtotu Actilyse ievadīšanu nav.~~
Pastāv arī neimunoloģisku paaugstinātas jutības reakciju risks.

Angioedēma ir visbiežāk ziņotā paaugstinātas jutības reakcija saistībā ar Actilyse lietošanu. Tās risku var paaugstināt šo zāļu lietošana akūta išēmiska insulta ārstēšanai un/vai vienlaicīga ārstēšana ar AKE inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuri ārstēti saskaņā ar apstiprinātajām indikācijām, angioedēmas rašanās riska dēļ nepieciešama uzraudzība infūzijas laikā un 24 stundu periodā pēc infūzijas.

Ja parādās ~~anafilaktoīdas~~ **smagas paaugstinātas jutības** reakcijas (**piemēram, angioedēma**), infūzija jāpārtrauc un **nekavējoties** jāsāk atbilstoša ārstēšana. **Tā var ietvert intubāciju.**

- 4.5. apakšpunkts

AKE inhibitoru vienlaicīga lietošana var palielināt ~~anafilaktisku~~ **paaugstinātas jutības** reakciju risku (**skatīt 4.4. apakšpunktu**), jo gadījumos, kuros aprakstītas šādas reakcijas, relatīvi lielāks pacientu skaits saņēma vienlaicīgi arī AKE inhibitorus.

- 4.8. apakšpunkts

Imūnās sistēmas traucējumi	
reti	paaugstinātas jutības/ anafilaktoīdas reakcijas (piemēram, tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, bronhospazmas, angioedēma, hipotensija, šoks vai jebkurš cits simptoms saistībā ar alerģisku reakciju)*
ļoti reti	smaga anafilakse

*Imūnās sistēmas traucējumi

~~Retos gadījumos pēc Actilyse lietošanas ziņots par antivielu veidošanos ar zemu titru, taču klīniskais nozīmīgums šim faktam nav zināms.~~ **Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu**

Zāļu apraksts

Alteplāzi saturošām zālēm, kas apstiprinātas trombolītiskai terapijai centrālās venozās pieejas ierīču oklūzijas gadījumā, ieskaitot ierīces hemodialīzes nodrošināšanai:

- 4.4. apakšpunkts

Paaugstināta jutība

Antivielu veidošanās pacientiem, kuri saņēmuši vienu vai vairākas alteplāzes devas centrālās venozās pieejas ierīču disfunkcijas novēršanai, nav pētīta. Lai gan fizioloģiski būtiska koncentrācija plazmā netiek sasniegta, var rasties paaugstināta jutība. Anafilaktoīdas **Paaugstinātas jutības** reakcijas, kas saistītas ar Actilyse Cathflo lietošanu, iemesls var būt paaugstināta jutība pret aktīvo vielu alteplāzi, gentamicīnu (ražošanas procesa atlikums), vai jebkuru no palīgvielām, vai Actilyse Cathflo pulvera stikla flakona aizbāznis, kas satur dabīgu gumiju (lateksa derivāts), kas var radīt alerģisku reakciju.

Ja parādās anafilaktoīdas **smagas paaugstinātas jutības** reakcijas, ievadīšana jāpārtrauc un **nekavējoties** jāsāk atbilstoša ārstēšana.

- 4.5. apakšpunkts

AKE inhibitoru vienlaicīga lietošana var paaugstināt anafilaktisku **paaugstinātas jutības** reakciju risku, jo gadījumos, kuros aprakstītas šādas reakcijas, relatīvi lielāks pacientu skaits saņēma vienlaicīgi arī AKE inhibitorus.

- 4.8. apakšpunkts

Imūnās sistēmas traucējumi	
reti	paaugstinātas jutības/anafilaktoīdas reakcijas (piemēram, tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, bronhospazmas, angioedēma, hipotensija, šoks vai jebkurš cits simptoms saistībā ar alerģisku reakciju)*
ļoti reti	smaga anafilakse

*Imūnās sistēmas traucējumi

Retos gadījumos pēc Actilyse lietošanas ziņots par antivielu veidošanos ar zemu titru, taču klīniskais nozīmīgums šim faktam nav zināms. **Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu**

Pamatā visas nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas pēc Actilyse sistēmiskas lietošanas (izmantojot alteplāzes 10, 20, 50 mg zāļu formas; lūdzu, skatīt attiecīgo zāļu aprakstu), ir iespējamās arī gadījumos, kad Actilyse Cathflo (2 mg alteplāzes) lieto katetru oklūzijas novēršanai un zāles nonāk sistēmiskajā cirkulācijā (piemēram, hemorāģija, embolija, paaugstinātas jutības/anafilaktoīdas reakcijas, pazemināts asinsspiediens, slikta dūša, vemšana, paaugstināta ķermeņa temperatūra). Tomēr farmakokinētiskie dati liecina, ka, lietojot šīs devas, fizioloģiski nozīmīga zāļu koncentrācija plazmā netiek sasniegta.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2018. gada janvāris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2018. gada 10. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2018. gada 9. maijs