

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor alteplase, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de evaluatie van gegevens uit de postmarketingbewaking en literatuur, beveelt het PRAC een wijziging aan in de SPC van geneesmiddelen die alteplase bevatten, geïndiceerd voor de trombolytische behandeling bij acuut myocardiinfarct, acute massale longembolie met een instabiele hemodynamische toestand en van acuut herseninfarct, teneinde het risico op angio-oedeem beter aan te geven in de rubrieken 4.4 en 4.5. Om het risico op overgevoeligheidsreacties die zich met alteplase voordoen beter weer te geven, dienen bovendien de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8 van de SPC's van alle producten die alteplase bevatten te worden gewijzigd. Er zijn geen updates van de bijsluiter nodig, aangezien de voorgestelde wijzigingen in de SPC niet van toepassing zijn op de patiëntspecifieke informatie.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor alteplase is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) alteplase bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die alteplase bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Voor producten die alteplase bevatten en die zijn goedgekeurd voor de trombolytische behandeling bij acuut myocardiinfarct, bij acute massale longembolie met een instabiele hemodynamische toestand en bij acuut herseninfarct:

- Rubriek 4.4

Overgevoeligheid

~~Na behandeling is er geen aanhoudende antilichaamvorming tegen het recombinant humane weefseltype plasminogeenactivatormolecuul waargenomen. Er is geen systemische ervaring met het opnieuw toedienen van Actilyse. Anafylactische~~ **Immuungemedieerde overgevoeligheids**reacties gerelateerd aan de toediening van Actilyse ~~komen zelden voor en kunnen veroorzaakt worden door overgevoeligheid voor de werkzame stof alteplase, gentamicine (een residu uit het productieproces), of voor één van de hulpstoffen. ~~of~~ De de~~ stop van de glazen flacon met Actilyse poeder ~~die~~ **bevat** natuurlijk rubber (een derivaat van latex) **bevat**, die allergische reacties kunnen veroorzaken. ~~Na behandeling is er geen aanhoudende antilichaamvorming tegen het recombinant humane weefseltype plasminogeenactivatormolecuul waargenomen. Er is geen systematische ervaring met het opnieuw toedienen van Actilyse.~~

Er is ook een risico op overgevoeligheidsreacties die worden gemedieerd door een niet-immunologisch mechanisme.

Angio-oedeem is de vaakst voorkomende overgevoeligheidsreactie die met Actilyse is gemeld. Dit risico kan worden versterkt bij de indicatie acuut herseninfarct en/of door gelijktijdige behandeling met ACE-remmers (zie rubriek 4.5). Patiënten die voor ongeacht welke toegelaten indicatie worden behandeld, dienen tijdens en tot 24 uur na de infusie te worden gecontroleerd op angio-oedeem.

~~Als er een anafylactische reactie~~ **een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijv. angio-oedeem)** optreedt, moet de infusie beëindigd worden en dient **direct** een passende behandeling gestart te worden. **Deze kan intubatie omvatten.**

- Rubriek 4.5

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers kan het risico op ~~anafylactische reacties~~ **een overgevoeligheidsreactie** vergroten **(zie rubriek 4.4)**, omdat in de gevallen waarin dergelijke reacties beschreven werden, een relatief grotere verhouding patiënten gelijktijdig ACE-remmers ontving.

- Rubriek 4.8

Immuunsysteemaandoeningen	
zelden	overgevoeligheids- / anafylactoïde reacties (bijv. allergische reacties waaronder uitslag, urticaria, bronchospasmen, angio-oedeem, hypotensie, shock of andere symptomen gerelateerd aan allergische reacties)*
zeer zelden	ernstige anafylaxie

~~*Immuunsysteemaandoeningen~~

~~Tijdelijke antilichaamvorming tegen Actilyse is in zeldzame gevallen en met lage titers waargenomen, maar een klinische relevantie van deze bevinding kon niet worden vastgesteld. Zie rubriek 4.4 en 4.5.~~

Samenvatting van de productkenmerken

Voor producten die alteplase bevatten en die zijn goedgekeurd voor de trombolytische behandeling van een verstopping van centraalveneuze katheters, waaronder katheters voor hemodialyse:

- Rubriek 4.4

Overgevoeligheid

Antilichaamvorming bij patiënten die één of meerdere doses alteplase ontvangen voor herstel van dysfunctionele hulpmiddelen voor centraalveneuze toegang is niet onderzocht. ~~Hoewel fysiologisch relevante plasmaconcentraties niet worden bereikt, kan overgevoeligheid optreden. Anafylactische~~ **Overgevoeligheids**reacties gerelateerd aan de toediening van Actilyse Cathflo kunnen worden veroorzaakt door ~~overgevoeligheid voor de werkzame stof alteplase, gentamicine (een residu van het productieproces), of voor één van de hulpstoffen.~~ **De de** stop van de glazen flacon met Actilyse Cathflo poeder **die** bevat natuurlijk rubber (een derivaat van latex) **bevat** dat allergische reacties kan veroorzaken.

Als er ~~een anafylactische~~ **een ernstige overgevoeligheids**reactie optreedt, moet de instillatie beëindigd worden en dient **direct** een passende behandeling gestart te worden.

- Rubriek 4.5

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers kan het risico op ~~anafylactische reacties~~ **een overgevoeligheidsreactie** vergroten. ~~In de gerapporteerde gevallen met dergelijke reacties werd een relatief grotere verhouding patiënten gelijktijdig met ACE-remmers behandeld.~~

- Rubriek 4.8

Immuunsysteemaandoeningen	
zelden	overgevoeligheids- / anafylactoïde reacties (bv. allergische reacties waaronder uitslag, urticaria, bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie, shock of andere symptomen gerelateerd aan allergische reacties)*
zeer zelden	ernstige anafylaxie

~~*Immuunsysteemaandoeningen~~

~~Voorbijgaande antilichaamvorming tegen Actilyse is in zeldzame gevallen en met lage titers waargenomen, maar een klinische relevantie van deze bevinding kon niet worden vastgesteld. Zie rubriek 4.4 en 4.5.~~

In principe kunnen alle bijwerkingen die waargenomen zijn bij de systemische toepassing van Actilyse (bij gebruik van alteplase 10, 20 en 50 mg, zie de respectievelijke samenvatting van de productkenmerken) ook optreden tijdens de behandeling van verstoppingen van katheters waarbij Actilyse Cathflo (2 mg alteplase) de systemische circulatie bereikt (b.v. hemorragie, embolie, overgevoeligheidsreacties/~~anafylactoïde reacties~~, verlaging van de bloeddruk, misselijkheid, braken, verhoging van de lichaamstemperatuur). Farmacokinetische gegevens wijzen er echter op dat bij toepassing van deze dosering geen fysiologisch relevante plasmaconcentraties worden bereikt.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 maart 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 mei 2018