

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for alteplase er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på gjennomgang av data fra overvåking etter markedsføring samt litteratur, anbefaler PRAC en endring i preparatomtalen for legemidler som inneholder alteplase, indisert for trombolytisk behandling ved akutt myokardinfarkt, akutt massiv lungeemboli med hemodynamisk ustabilitet og ved akutt iskemisk hjerneslag, slik at den bedre reflekterer risikoen for angioødem, i pkt. 4.4, 4.5. I tillegg bør pkt. 4.4, 4.5 og 4.8 i preparatomtalen for produkter som inneholder alteplase, endres for å bedre reflektere risikoen for overfølsomhetsreaksjoner som oppstår med alteplase. Det er ikke nødvendig med oppdateringer av pakningsvedlegget, ettersom pasientspesifikk informasjon ikke berøres av de foreslåtte endringene i preparatomtalen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for alteplase mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder alteplase er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder alteplase er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

For produkter som inneholder alteplase godkjent for trombolytisk behandling ved akutt myokardinfarkt, akutt massiv lungeemboli med hemodynamisk ustabilitet og for akutt iskemisk hjerneslag:

- Pkt. 4.4

Overfølsomhet

~~Ingen vedvarende antistoffdannelse mot det rekombinante humane vevstype plasminogen aktivatormolekylet er observert etter behandling. Det foreligger ingen systematisk erfaring med gjentatt administrering av Actilyse. Anafylaktoide~~ **Immunologisk betingete overfølsomhetsreaksjoner** assosiert med administrering av Actilyse ~~er sjeldne og kan være forårsaket av overfølsomhet overfor virkestoffet alteplase, gentamicin (rest fra fremstillingsprosessen), eller overfor noen av hjelpestoffene. eller~~ proppen i hetteglasset med Actilyse pulver som inneholder naturgummi (et lateksderivat), som kan forårsake allergiske reaksjoner. **Ingen vedvarende antistoffdannelse mot det rekombinante plasminogenaktivatormolekylet av human vevstype er observert etter behandling. Det foreligger ingen systematisk erfaring med gjentatt administrering av Actilyse.** **Det foreligger også en risiko for ikke-immunologisk betingete overfølsomhetsreaksjoner.**

Angioødem representerer den hyppigste overfølsomhetsreaksjonen rapportert med Actilyse. Risikoen kan være forhøyet ved indikasjonen akutt iskemisk hjerneslag og/eller ved samtidig behandling med ACE-hemmere (se pkt. 4.5). Pasienter behandlet for enhver godkjent indikasjon, skal overvåkes for angioødem under og i opptil 24 timer etter infusjon.

Hvis ~~en anafylaktisk reaksjon~~ **en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (f.eks. angioødem)** skulle oppstå, skal infusjonen avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling **straks** igangsettes. **Dette kan inkludere intubering.**

- Pkt. 4.5

Samtidig behandling med ACE-hemmere synes å øke risikoen for ~~anafylaktoid reaksjon~~ **overfølsomhetsreaksjon (se pkt. 4.4)**, da beskrivelsene av slike reaksjoner viser at en relativt større andel av disse pasientene fikk samtidig behandling med ACE-hemmere.

- Pkt. 4.8

Forstyrrelser i immunsystemet	
sjeldne	hypersensitivitets / anafylaktoide reaksjoner (f.eks. allergiske reaksjoner <u>inkluderer hudutslett, urtikaria, bronkospasme, angioødem, hypotensjon, sjokk eller andre symptomer på allergiske reaksjoner</u>)*
svært sjeldne	alvorlig anafylaksi

*Forstyrrelser i immunsystemet

Forbigående dannelse av antistoffer mot Actilyse er sett i sjeldne tilfeller og med lav titer, men ingen klinisk relevans av dette er påvist. **Se pkt. 4.4 og 4.5**

Preparatomtale

For produkter som inneholder alteplase godkjent for trombolytisk behandling av okkluderte sentralvenøse tilgangsenheter, inkludert slike som brukes for hemodialyse:

- Pkt. 4.4

Overfølsomhet

Dannelse av antistoffer hos pasienter som får én eller flere doser med alteplase for gjenoppretting av dysfunksjonell sentralvenøs tilgang, er ikke studert. ~~Selv om fysiologisk relevante plasmakonsentrasjoner ikke er nådd, kan overfølsomhet oppstå. Anafylaktoide~~ **Overfølsomhetsreaksjoner** assosiert med administrering av Actilyse Cathflo kan være forårsaket av ~~overfølsomhet overfor virkestoffet alteplase, gentamicin (rest fra fremstillingsprosessen), noen av hjelpestoffene, eller~~ proppen i hetteglasset med Actilyse Cathflo pulver **som** inneholder naturgummi (et lateksderivat) ~~som kan forårsake allergiske reaksjoner.~~

Hvis ~~en anafylaktoid reaksjon~~ **en alvorlig overfølsomhetsreaksjon** skulle oppstå, skal infusjonen avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling **straks** igangsettes.

- Pkt. 4.5

Samtidig behandling med ACE-hemmere synes å øke risikoen for ~~anafylaktoid reaksjon~~ **overfølsomhetsreaksjon** (se pkt. 4.4), da beskrivelsene av slike reaksjoner viser at en relativt større andel av disse pasientene fikk samtidig behandling med ACE-hemmere.

- Pkt. 4.8

Forstyrrelser i immunsystemet	
sjeldne	hypersensitivitets / anafylaktoide reaksjoner (f.eks. allergiske reaksjoner inkluderthudutslett, urtikaria, bronkospasme, angioødem, hypotensjon, sjokk eller andre symptomer på allergiske reaksjoner)*
svært sjeldne	alvorlig anafylaksi

*Forstyrrelser i immunsystemet

Forbigående dannelse av antistoffer mot Actilyse er sett i sjeldne tilfeller og med lav titer, men ingen klinisk relevans av dette er påvist. **Se pkt. 4.4 og 4.5**

I utgangspunktet kan alle bivirkninger funnet ved systemisk bruk av Actilyse (ved bruk av 10, 20 og 50 mg presentasjoner av alteplase, se aktuell preparatomtale), også oppstå under behandling av okkluderte katetere i tilfeller der Actilyse Cathflo (2 mg alteplase) når den systemiske sirkulasjonen (f.eks. blødning, emboli, overfølsomhetsreaksjoner~~anafylaktoide reaksjoner~~, nedsatt blodtrykk, kvalme, oppkast, økt kroppstemperatur). Farmakokinetiske data indikerer imidlertid at fysiologisk relevante plasmakonsentrasjoner ikke nås med denne doseringen.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	10. mars 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	9. mai 2018