

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre alteplázu sú vedecké závery nasledovné:

Na základe preskúmania údajov zo sledovania liekov po uvedení na trh a z literatúry odporúča výbor PRAC zmenu súhrnu charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce alteplázu indikované na trombolytickú liečbu akútneho infarktu myokardu, akútnej masívnej pľúcnej embólie s hemodynamickou nestabilitou a akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody, aby sa lepšie odzrkadlilo riziko vzniku angioedému v častiach 4.4 a 4.5. Ďalej sa majú upraviť časti 4.4, 4.5 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre všetky lieky obsahujúce alteplázu, aby sa lepšie odzrkadlilo riziko vzniku reakcií z precitlivenosti vyskytujúcich sa v súvislosti s alteplázou. Nie sú potrebné žiadne aktualizácie písomnej informácie pre používateľa, keďže navrhované zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku sa netýkajú informácií špecifických pre pacientov.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre alteplázu je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) alteplázu je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce alteplázu, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Pre lieky obsahujúce alteplázu schválené na trombolytickú liečbu akútneho infarktu myokardu, akútnej masívnej pľúcnej tromboembólie s hemodynamickou nestabilitou a akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody:

- Časť 4.4

Precitlivenosť

Po liečbe sa nepozorovala žiadna pretrvávajúca tvorba protilátok na molekulu rekombinantného plazminogénového aktivátora ľudského tkanivového typu. Neexistujú žiadne systematické skúsenosti týkajúce sa opakovaného podávania lieku Actilyse. Anafylaktoidné **Imunitne sprostredkované reakcie z precitlivenosti** súvisiace s podávaním lieku Actilyse sú zriedkavé a môžu byť zapríčinené precitlivenosťou na liečivom alteplázu, gentamycínom (stopové rezíduum z výrobného procesu), alebo na ktorúkoľvek ktoroukoľvek z pomocných látok **alebo** ~~z~~ **Zátka** sklenenej injekčnej liekovky s práškom lieku Actilyse, **ktorá** obsahuje prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorá môže vyvolať alergické reakcie. **Po liečbe sa nepozorovala žiadna pretrvávajúca tvorba protilátok proti rekombinantnému ľudskému tkanivu – typu aktivátora molekuly plazminogénu. Neexistujú žiadne systematické skúsenosti s opakovaným podaním lieku Actilyse.**
Existuje aj riziko vzniku reakcií z precitlivenosti sprostredkovaných neimunologickým mechanizmom.

Angioedém predstavuje najčastejšiu reakciu z precitlivenosti hlásenú pre liek Actilyse. Toto riziko môže byť zvýšené pri indikácii akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody a/alebo pri súbežnej liečbe ACE inhibítormi (pozri časť 4.5). Pacienti liečení na ktorúkoľvek schválenú indikáciu sa majú sledovať z hľadiska možného vzniku angioedému počas infúzie a po dobu až do 24 h po infúzii.

Ak sa vyskytne ~~anafylaktoidná reakcia~~ **závažná reakcia z precitlivenosti (napr. angioedém)**, infúzia sa má prerušiť a **ihneď sa** má začať adekvátna liečba. **To môže zahŕňať intubáciu.**

- Časť 4.5

Súbežná liečba ACE inhibítormi môže zvyšovať riziko vzniku ~~anafylaktoidnej reakcie~~ **z precitlivenosti (pozri časť 4.4)**, pretože v prípadoch opisujúcich takúto reakciu relatívne značná časť pacientov súbežne užívala inhibítory ACE.

- Časť 4.8

Poruchy imunitného systému	
zriedkavé	reakcie z precitlivenosti/ anafylaktoidné reakcie (napr. alergické reakcie zahrňujúce vyrážka, urtikária, bronchospazmus, angioedém, hypotenzia, šok alebo akékoľvek ďalšie symptómy súvisiace s alergickými reakciami)*
veľmi zriedkavé	závažná anafylaxia

*Poruchy imunitného systému

V zriedkavých prípadoch a pri nízkych titroch sa pozorovala prechodná tvorba protilátok proti lieku Actilyse, ale nepodarilo sa stanoviť klinický význam tohto nálezu. Pozri časti 4.4 a 4.5.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Pre lieky obsahujúce alteplázu, schválené na trombolytickú liečbu, uzatvorenými pomôckami na centrálny venózný prístup, vrátane pomôcok používaných na hemodialýzu:

- Časť 4.4

Precitlivenosť

Tvorba protilátok u pacientov dostávajúcich jednu alebo viac dávok alteplázy na obnovenie činnosti dysfunkčných pomôcok na centrálny venózný prístup sa neskúmala. Aj keď sa nedosahujú fyziologicky relevantné plazmatické koncentrácie, môže dôjsť k precitlivenosti. **Anafylaktoidné reakcie** **Reakcie z precitlivenosti** spojené s podávaním lieku Actilyse Cathflo môžu byť spôsobené precitlivenosťou na liečivom altepláza, gentamycínom (stopové rezíduum z výrobného procesu), alebo na ktorúkoľvek ktoroukoľvek z pomocných látok alebo zátka sklenenej injekčnej liekovky s práškom lieku Actilyse Cathflo, **ktorá** obsahuje prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Ak sa vyskytne ~~anafylaktoidná reakcia~~ **závažná reakcia z precitlivenosti**, instilácia sa má prerušiť a **ihneď sa** má začať adekvátna liečba.

- Časť 4.5

Súbežná liečba inhibítormi ACE môže zvyšovať riziko vzniku ~~anafylaktoidnej reakcie~~ **z precitlivenosti** pretože v prípadoch opisujúcich takéto reakcie relatívne značná časť pacientov súbežne užívala inhibítory ACE.

- Časť 4.8

Poruchy imunitného systému	
zriedkavé	reakcie z precitlivenosti/anafylaktoidné reakcie (napr. alergické reakcie zahrňujúce vyrážku, urtikáriu, bronchospazmus, angioedém, hypotenzia, šok alebo akékoľvek ďalšie symptómy súvisiace s alergickými reakciami)*
veľmi zriedkavé	závažná anafylaxia

*Poruchy imunitného systému

V zriedkavých prípadoch a pri nízkych titroch sa pozorovala prechodná tvorba protilátok proti lieku Actilyse, ale nepodarilo sa stanoviť klinický význam tohto nálezu. Pozri časti 4.4 a 4.5.

V princípe sa môžu všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri systémovom podávaní lieku Actilyse (použitím alteplázy so silami 10, 20, 50 mg, pozrite si príslušný SPC), vyskytnúť aj počas liečby upchatých katétrov v prípadoch, keď sa Actilyse Cathflo (2 mg alteplázy) dostane do systémového obehu (napr. krvácanie, embólia, ~~anafylaktoidné reakcie~~ reakcie z precitlivenosti, znížený krvný tlak, nevoľnosť, vracanie, zvýšená telesná teplota). Farmakokinetické údaje však naznačujú, že pri použití tohto dávkovania sa nedosahujú fyziologicky relevantné plazmatické koncentrácie.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	10. marca 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	9. mája 2018