

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za alteplazo so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi podatkov iz postopka spremljanja v obdobju trženja in objavljene literature odbor PRAC priporoča spremembo SmPC-ja za zdravila, ki vsebujejo alteplazo in so indicirana za trombolitično zdravljenje pri akutnem miokardnem infarktu, akutni masivni pljučni emboliji s hemodinamično nestabilnostjo in akutni ishemični možganski kapi, v poglavjih 4.4 in 4.5, in sicer za boljšo predstavitev tveganja za nastanek angioedema. Poleg tega je za boljšo predstavitev tveganja za preobčutljivostne reakcije pri jemanju alteplaze potrebno spremeniti tudi poglavja 4.4, 4.5 in 4.8 v SmPC-jih za vsa zdravila, ki vsebujejo alteplazo. Posodobitve Navodil za uporabo niso potrebne, saj se predlagane spremembe SmPC-ja ne nanašajo na informacije, specifične za bolnike.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za alteplazo skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) alteplazo, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo alteplazo, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Za zdravila, ki vsebujejo alteplazo in so odobrena za trombolitično zdravljenje pri akutnem miokardnem infarktu, akutni masivni pljučni emboliji s hemodinamično nestabilnostjo in akutni ishemični možganski kapi:

- Poglavje 4.4

Preobčutljivost

Po zdravljenju niso odkrili nastanka trajnih protiteles proti molekuli rekombinantnega humanega tkivnega aktivatorja plazminogena. S ponovljenim dajanjem zdravila Actilyse ni sistemskih izkušenj. Z zdravilom Actilyse povezane ~~anafilaktoidne~~ **imunske pogojene preobčutljivostne** reakcije so ~~redke~~ lahko ~~povzročajo~~ **povzročene** preobčutljivost na z zdravilno učinkovino alteplaza, gentamicinom (ostanek v sledih, iz proizvodnega procesa), ~~ali~~ kateraokoli pomožna snovjo, ~~ali~~ zamašekkom steklene vialle z zdravilom Actilyse v obliki praška, ki vsebuje naravno gume (derivat lateksa), ~~ki lahko povzroči~~ alergijske reakcije. **Po zdravljenju niso opazili nastajanja trajnih protiteles proti molekuli rekombinantnega humanega tkivnega aktivatorja plazminogena. S ponovljenim dajanjem zdravila Actilyse ni sistemskih izkušenj.**

Obstaja tudi tveganje za preobčutljivostne reakcije, sprožene preko neimunološkega mehanizma.

Angioedem predstavlja najpogostejšo preobčutljivostno reakcijo, o kateri so poročali pri jemanju zdravila Actilyse. Tveganje se lahko poveča pri indikaciji akutne ishemične možganske kapi in/ali pri sočasnem zdravljenju z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki se zdravijo zaradi katerekoli odobrene indikacije, je med in 24 ur po infundiranju potrebno spremljati glede pojava angioedema.

Če se pojavi ~~anafilaktoidna reakcija~~ **huda preobčutljivostna reakcija (npr. angioedem)**, je treba dajanje infuzije prekiniti in takoj uvesti ustrezno zdravljenje. **To lahko vključuje intubacijo.**

- Poglavje 4.5

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE lahko poveča ~~nevarnost~~ **tveganje** pojava ~~anafilaktoidne~~ **preobčutljivostne** reakcije (**glejte poglavje 4.4**), o čemer pričajo primeri takšnih reakcij, ki so bile razmeroma pogostejše pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zaviralec ACE.

- Poglavje 4.8

Bolezni imunskega sistema	
redki	preobčutljivostne / anafilaktoidne reakcije (npr. alergijske reakcije , kot so izpuščaj, urtikarija, bronhospazem, angioedem, hipotenzija, šok ali katerikoli drugi simptom, povezan z alergijskimi reakcijami)*
zelo redki	resna anafilaksija

*Bolezni imunskega sistema

Redko so zasledili prehodno nastajanje protiteles proti zdravilu Actilyse, z majhnimi titri, vendar klinični pomen tega izsledka ni bil ovrednoten. **Glejte poglavji 4.4 in 4.5**

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Za zdravila, ki vsebujejo alteplazo in so odobrena za odmašitev pripomočkov za osrednji venski pristop, tudi pripomočkov, ki jih uporabljamo pri hemodializi, s trombolitikom:

- Poglavje 4.4

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki prejmejo en odmerek ali več odmerkov alteplaze za ponovno usposobitev delovanja pripomočka za ~~centralni~~ **osrednji** venski pristop, nastanka protiteles niso proučevali. ~~Preobčutljivostna reakcija je možna, čeprav koncentracija v plazmi ne doseže fiziološko pomembne vrednosti.~~ ~~Anafilaktoidne~~ **Preobčutljivostne** reakcije, povezane z dajanjem zdravila Actilyse Cathflo, **so** lahko ~~povzročijo~~ **povzročene** preobčutljivost na ~~z zdravilno~~ učinkovino alteplaza, gentamicinom (ostanek v sledih, iz proizvodnega procesa), ~~ali katera koli pomožna snovjo,~~ **ali** zamašekom steklene vial z zdravilom Actilyse Cathflo v obliki praška, **ki** vsebuje naravno gumo (derivat lateksa), ~~ki lahko povzroči alergijske reakcije.~~

Če se pojavi ~~anafilaktoidna~~ **huda preobčutljivostna reakcija**, je treba vkapavanje prekiniti in **takoj** uvesti ustrezno zdravljenje.

- Poglavje 4.5

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE lahko poveča **tveganje pojava** ~~nevarnost~~ **anafilaktoidne preobčutljivostne** reakcije ~~o čemer pričajo primeri takšnih reakcij, ki so bile razmeroma pogostnejše pri bolnikih, kateri so sočasno prejeli zaviralce ACE.~~

- Poglavje 4.8

Bolezni imunskega sistema	
redki	preobčutljivostne / anafilaktoidne reakcije (npr. alergijske reakcije, kot so izpuščaj, urtikarija, bronhospazem, angioedem, hipotenzija, šok ali katerikoli drugi simptom, povezan z alergijskimi reakcijami)*
zelo redki	resna anafilaksija

*Bolezni imunskega sistema

Redko so zasledili prehodno nastajanje protiteles proti zdravilu Actilyse, z majhnimi titri, vendar klinični pomen tega izsledka ni bil ovrednoten. **Glejte poglavji 4.4 in 4.5**

Na splošno se lahko vsi neželeni učinki, ki so navedeni pri sistemski uporabi zdravila Actilyse (50 mg alteplaze, **glejte zadevni SmPC**), pojavijo tudi pri odmaševanju zamašenih katetrov, če zaide zdravilo Actilyse Cathflo (2 mg alteplaze) v sistemski obtok (npr. krvavitev, embolija, preobčutljivostne/~~anafilaktoidne~~ reakcije, znižanje krvnega tlaka, siljenje na bruhanje, bruhanje, povečanje telesne temperature). **Vendar pa farmakokinetični podatki kažejo, da koncentracije v plazmi pri uporabi tega odmerka ne dosežejo fiziološko pomembne vrednosti.**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	zasedanje skupine CMDh januar 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10. marec 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	9. maj 2018