

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för alteplas dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på granskningen av data från bevakning efter godkännande för försäljning och litteratur rekommenderar PRAC en ändring av produktresumén för läkemedel som innehåller alteplas, avsett för trombolytisk behandling av akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli med hemodynamisk påverkan och akut ischemisk stroke, för en bättre återspeglning av risken för angioödem i avsnitt 4.4, 4.5. Dessutom ska avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8 i produktresumén för alla läkemedel som innehåller alteplas ändras för att bättre återspegla risken för överkänslighetsreaktioner som uppstår med alteplas. Inga uppdateringar av bipacksedeln är nödvändiga eftersom patientspecifik information inte påverkas av de föreslagna ändringarna i produktresumén.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för alteplas anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller alteplas är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller alteplas för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)>

Produktresumé

För läkemedel innehållande alteplas godkända för trombolytisk behandling av akut hjärtinfarkt, akut massiv lungemboli med hemodynamisk påverkan och akut ischemisk stroke.

- Avsnitt 4.4

Överkänslighet

~~Ingen varaktig antikroppsbildning mot den rekombinanta humana vävnadsplasminogenaktivator molekylen har observerats efter behandling. Det finns ingen systemisk erfarenhet av upprepad tillförsel av Actilyse. Anafylaktiska~~ **Immunmedierade överkänslighetsreaktioner** associerade med administrering av Actilyse är sällsynta och kan orsakas av överkänslighet mot den aktiva substansen alteplas, gentamicin (spårrester från tillverkningen), eller något av hjälpämnen ~~eller k~~. Korken på injektionsflaskan med Actilyse pulver som innehåller naturgummi (ett latexderivat), ~~vilket kan ge upphov till allergiska reaktioner.~~ **Ingen varaktig antikroppsbildning mot den rekombinanta humana vävnadsplasminogenaktivatormolekylen har observerat efter behandling. Det finns ingen systemisk erfarenhet av upprepad tillförsel av Actilyse.**

Det finns även en risk för överkänslighetsreaktioner medierade genom en icke-immunologisk mekanism.

Angioödem är den vanligaste överkänslighetsreaktionen som rapporterats med Actilyse. Denna risk kan vara förhöjd vid indikationen akut ischemisk stroke och/eller vid samtidig behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5). Patienter behandlade för någon av de godkända indikationerna ska övervakas för angioödem under och upp till 24 timmar efter infusion.

Om ~~en anafylaktisk reaktion~~ **en allvarlig överkänslighetsreaktion (t.ex. angioödem)** uppstår, ska infusionen avbrytas och lämplig behandling omedelbart påbörjas. **Detta kan omfatta intubering.**

- Avsnitt 4.5

Samtidig behandling med ACE-hämmare kan öka risken för en ~~anafylaktisk~~ **överkänslighetsreaktion, (se avsnitt 4.4).** eftersom en större andel av de fall som råkade ut för en sådan reaktion, samtidigt behandlades med ACE hämmare.

- Avsnitt 4.8

Immunsystemet	
sällsynta	överkänslighets-/anafylaktiska reaktioner (t ex allergiska reaktioner inklusive hudutslag, nässelutslag, bronkospasm, angioödem, hypotension, chock eller andra symptom som har samband med allergiska reaktioner).*
mycket sällsynta	svår anafylaxi

***Immunsystemet**

~~Övergående bildning av antikroppar mot Actilyse har observerats i sällsynta fall och med låg titer, men den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts. Se avsnitt 4.4 och 4.5~~

Produktresumé

För läkemedel innehållande alteplas godkända för trombolytisk behandling av ockluderad central venkateter, inkluderande sådan som används för hemodialys:

- Avsnitt 4.4

Överkänslighet

Bildning av antikroppar hos patienter som får en eller flera doser alteplas för att återställa funktionen av ockluderade centrala venkatetrar har inte studerats. ~~Även om fysiologiskt relevanta plasmakoncentrationer inte uppnås så kan överkänslighet uppstå. Anafylaktisk~~
Överkänslighetsreaktion som är associerad med administrering av Actilyse kan orsakas av överkänslighet mot den aktiva substansen alteplas, gentamicin (spårrester från tillverkningen), eller något av hjälpämnenen, ~~eller korken~~ på injektionsflaskan med Actilyse pulver som innehåller naturgummi (ett latexderivat) vilket kan ge upphov till allergiska reaktioner.

Om ~~anafylaktisk~~ **en allvarlig överkänslighets**reaktion uppstår, ska infusionen/injektionen avbrytas och lämplig behandling omedelbart påbörjas.

- Avsnitt 4.5

Samtidig behandling med ACE-hämmare kan öka risken för ~~anafylaktisk~~ **en överkänslighets**reaktion, eftersom en större andel av de fall som råkade ut för en sådan reaktion, samtidigt behandlades med ACE-hämmare.

- Avsnitt 4.8

Immunsystemet	
sällsynta	överkänslighets/anafylaktiska reaktioner (t ex allergiska reaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, bronkospasm, angioödem, hypotension, chock eller andra symtom associerade med allergiska reaktioner)*
mycket sällsynta	allvarlig anafylaxi

***Immunsystemet**

~~*Övergående antikropps bildning till Actilyse har observerats i sällsynta fall och med låg titer, men klinisk relevans av dessa fynd kunde inte etableras. Se avsnitt 4.4 och 4.5~~

Principiellt kan alla biverkningar som ses vid systemtillförsel av Actilyse (vid användandet av styrkorna 10 mg, 20 mg och 50 mg alteplas, se respektive SmPC) också förekomma vid behandling av ockluderade katetrar i de fall Actilyse (2 mg alteplas) når systemcirkulationen (t ex blödning, embolism, överkänslighetsreaktion, minskat blodtryck, illamående, kräkningar, förhöjd kroppstemperatur). Dock indikerar farmakokinetiska data på att fysiologiskt relevanta plasmakoncentrationer inte uppnås vid denna dos.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10 mars 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	9 maj 2018