

DEL VI.2 DELOMRÅDEN AV EN OFFENTLIG SAMMANFATTNING

Del VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Flera olika sjukdomar kräver långtidsanvändning av intravenösa katetrar (tunna slangar som anläggs i kroppen), t.ex. för kemoterapi hos cancerpatienter eller för intravenös matning av patienter (via en ven). Patienter som använder intravenösa katetrar är i olika åldrar, har olika kön och olika sjukdomar och får olika läkemedel.

En signifikant komplikation av användning av intravenösa katetrar är blodproppar (trombos), antingen i katetern själv så att den blockeras eller i katetriserade vener. Blodproppar kan fördröja behandlingen eller leda till att den intravenösa katetern måste avlägnas/ersättas.

En annan signifikant komplikation av användning av intravenösa katetrar är veninflammation (flebit), särskilt nära intravenösa katetrar som anlagts i mindre (perifera) vener. Veninflammation kan förekomma hos 25–35 % av alla patienter med perifera intravenösa katetrar.

Bevis från kliniska studier visar att infektioner i blodomloppet utgör en annan signifikant risk med alla intravenösa katetrar. Antalet patienter som får infektioner som förknippas med intravenösa katetrar varierar mycket mellan färre än 1 och 27 av 100 patienter.

Del VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Alteplas är den aktiva substansen i Actilyse 2 mg. Alteplas upplöser blodproppar som har bildats i blodkärl, vilket möjliggör återgång av blodtillförsel till de tidigare blockerade blodkärlen (trombolys).

Actilyse 2 mg är en av de rekommenderade behandlingsalternativen för blockerade intravenösa centralkatetrar, bl.a. dem som används för dialys. Alteplas har visats upplösa blockeringen i över 50 % av blockerade katetrar inom 30 minuter.

Effekten av alteplas har visats i tre studier. En av dem var en klinisk studie [U02-0228] med 150 patienter som fick antingen alteplas eller placebo (d.v.s. överksamta läkemedel), medan de två andra studierna omfattade 995 vuxna [U02-0229] respektive 310 barn [U06-0104] (55 av dem var under 2 år). I alla dessa studier upplöste alteplas effektivt blockeringen i intravenösa katetrar hos både vuxna och barn. Detta demonstrerades genom att man åter kunde dra en på förhand bestämd mängd blod från de intravenösa katetrarna.

Del VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Patienterna som deltog i studierna med Actilyse 2 mg är väl representativa för dem som behöver detta läkemedel i klinisk praxis. Alteplas verkar endast inne i en intravenös centralkateter. Effektiviteten står därför inte i samband med olika patientegenskaper (t.ex. kroppsmasseindex).

Del VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

PVI. Tabell 5 Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Blodförgiftning	<p>Blodförgiftning orsakas av svåra infektioner, vilket leder till infektion i blodomloppet. Infektioner i blodomloppet kan vara livshotande och är en känd risk med intravenösa aggregat såsom intravenösa katetrar. Hur ofta infektioner i blodomloppet uppkommer beror på typen av intravenöst aggregat, dess placering samt patientens sjukdom och allmäntillstånd.</p> <p>Om katetrar blockeras av infekterade blodproppar kan användning av Actilyse 2 mg frisätta mikroorganismer (t.ex. bakterier) i blodkärlen, vilket leder till infektion i blodomloppet. Risken anses dock inte stå i samband med Actilyse 2 mg i sig utan med de bakomliggande sjukdomarna. Blodförgiftning är en mindre vanlig biverkning som förekommer hos färre än 1 av 100 patienter som får Actilyse 2 mg.</p>	<p>När en intravenös kateter anläggs i kroppen, ska sjukvårdspersonalen se till att använda sterila tekniker för att minska risken för infektion, och lämpliga antibiotika-behandlingar ska ges vid behov.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Sprucken kateter	<p>När intravenösa katetrar anläggs i kroppen kan alltför hårt tryck i den intravenösa katetern leda till att den spricker och/eller brister. Detta orsakar blockering av blodkärl p.g.a. bitar av kateter i blodkärlen som fastnat längre ner i blodflödet (embolisering). Hur ofta intravenösa katetrar spricker och/eller brister så att det leder till embolisering beror på var i kroppen de anlagts, materialet de är tillverkade av och patientens bakomliggande sjukdom.</p> <p>Embolisering i en intravenös kateter kan vara antingen symtomfritt eller orsaka symtom och kliniska tecken såsom bristfällig kateterfunktion, rytmrubbning i hjärtat, lungsymtom och infektion. Färre än 2 av 100 patienter med kateterembolisering dör på grund av det. Den intravenösa katetern kan spricka och/eller brista vid användning av Actilyse 2 mg. Risken anses dock inte stå i samband med Actilyse 2 mg i sig utan med de bakomliggande sjukdomarna. Sprucken intravenös kateter är en mindre vanlig biverkning som förekommer hos färre än 1 av 100 patienter som får Actilyse2 mg.</p>	<p>Risken för sprickor i vissa situationer och korrekt hantering av aggregatet beskrivs i bruksanvisningen för Actilyse 2 mg vilken är avsedd för sjukvårdspersonal.</p>

Allergiska reaktioner/anafylaktiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner)	<p>Allergi (överkänslighet) är ett tillstånd där kroppen reagerar med överdrivet immunsvär på något den uppfattar som ett främmande ämne (som inte normalt borde finnas i kroppen), t.ex. ett läkemedel. Allvarliga allergiska reaktioner (även anafylaktiska reaktioner) kan ofta leda till inläggning på sjukhus för observation och/eller behandling.</p> <p>Trots att behandlingsdoserna av Actilyse 2 mg är mycket låga och inte bör nå den övriga blodcirkulationen (blodomloppet), kan de vara tillräckligt höga för att orsaka en allergisk reaktion.</p> <p>Allergiska eller anafylaktiska reaktioner kan orsakas av överkänslighet mot den aktiva substansen i Actilyse 2 mg (alteplas), något hjälpämne eller tillverkningsrester (gentamicin). Glasflaskans propp innehåller naturgummi (ett derivat av latex) som kan orsaka allergiska reaktioner.</p> <p>Allergiska reaktioner har inte setts i kliniska studier med Actilyse 2 mg.</p>	Patienter med känd allergi mot alteplas eller något hjälpämne får inte ges Actilyse 2 mg.
--	--	---

PVI. Tabell 6 Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en eventuell risk)
Eventuell risk för att Actilyse 2 mg administreras i högre doser som är avsedda för andra tillstånd (felmedicinering genom förväxling av doseringar)	<p>Alteplas används som långtidsbehandling av andra tillstånd, t.ex. hjärtinfarkt, lungemboli (blodproppar i lungorna) och stroke. Det är möjligt att i misstag använda en felaktig högre dos av Actilyse (10, 20 eller 50 mg) eller fel förpackning som är avsedd för dessa indikationer hos patienter med blockerad intravenös kateter som borde få Actilyse 2 mg.</p> <p>Det är också möjligt att Actilyse 2 mg i misstag kunde ges till patienter med hjärtinfarkt, lungemboli eller stroke, vilket skulle leda till en alltför låg dos för dessa patienter.</p> <p>För att minska denna risk har alteplas separata och olika förpackningar (förpackningsstorlekar) och bruksanvisningar för de olika indikationerna för Actilyse (Actilyse 10 mg, 20 mg och 50 mg för patienter med t.ex. hjärtinfarkt, lungemboli eller stroke; Actilyse 2 mg för patienter med blockerad intravenös kateter). Dessutom är texten ”Endast avsett för rensning av katetrar” tydligt tryckt på Actilyse 2 mg förpackningen.</p>
Eventuell risk för toxiska/kemiska skador på embryon under graviditetens första 8 veckor (embryotoxicitet)	<p>I studier av alteplas hos kaniner sågs antingen embryodöd eller avvikande embryotillväxt när kaninerna behandlades med alteplas under dräktighet. I dessa studier gavs alteplas i doser 50 gånger högre än doserna av Actilyse 2 mg som används för upplösning av blockeringar i intravenösa katetrar hos människa.</p> <p>I studier med råttor sågs inga effekter på embryoutveckling, utveckling efter födseln eller fertilitet ens vid mycket högre alteplasdoser (upp till 167 gånger doserna hos människa).</p>

PVI. Tabell 7 Återstående information

Risk	Vad är känt
Patienter med blockerad intravenös kateter med känd risk för blödning som kan förknippas med användning av blodproppsupplösande läkemedel (patienter med blockerad kateter med känd risk för blödningar som kan förknippas med användning av trombolytika)	<p>En del patienter med vissa bakomliggande sjukdomar eller medicinska tillstånd kan ha högre risk för blödning eller blodproppsrelaterade problem när de använder blodproppsupplösande läkemedel (tombolytika), såsom alteplas. Sådana patienter och patienter som hade fått blodproppsupplösande läkemedel (fibrinolytika) inom de senaste 24 timmarna eller som hade kända sjukdomar med högre risk för blödning togs inte med i de kliniska studierna. Därför är erfarenheten av användning av Actilyse 2 mg hos dessa patienter begränsad.</p> <p>Eftersom Actilyse 2 mg endast används inne i intravenösa katetrar och inte bör nå den övriga blodcirkulationen (blodomloppet) torde risken hos dessa patientpopulationer gälla endast mindre blödningar.</p>

Del VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Del VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Del VI: Tabell 8 Förteckning över studier i utvecklingsplanen

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
Inga				

Det finns inga pågående eller planerade studier som är ett villkor för godkännande för försäljning.

Del VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Del VI. Tabell 9 – Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2	14.11.2012	Tillägg av en viktig känd risk: överkänslighet	Tillagts i enlighet med riskhanteringsplanen för Actilyse vid akut stroke i samband med en rutinmässig uppdatering efter inlämning av periodisk säkerhetsrapport 13.
3	Senast 26.07.2013 (i förnyelseansökan för alteplas)	Tillägg av en viktig eventuell risk: embryotoxicitet (reproduktions-toxicitet) Tillägg av återstående information: Patienter med blockerade katetrar med känd risk för blödning som kan förknippas med användning av trombolytika	Riskhanteringsplanen uppdaterades enligt begäran i utvärderingen av riskhanteringsplan version 2 (procedur DE/H/0015/005/IB/090)
3.1	08.07.2015	Inga nya säkerhetsfrågor	Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in en uppdaterad riskhanteringsplan, version 3.0, som en del av förnyelsepaketet för alteplas inom förfarandet för ömsesidigt erkännande år 2013. Eftersom det beslutades att förnyelsen 2008 skulle ses som den senaste förnyelsen för Actilyse 2 mg inom förfarandet för ömsesidigt erkännande, beaktades inte inlämnandet av den följande förnyelseansökan 2013. Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads lämna in uppdaterad riskhanteringsplan version 3.0 separat efter slutförandet av förnyelsen inom förfarandet för ömsesidigt erkännande. Riskhanteringsplan version 3.0 bedömdes därför inte av myndigheterna som svarar för förfarandet för ömsesidigt erkännande, och nu inlämnar innehavaren av godkännandet för försäljning version 3.1 som baserar sig på version 3.0. Version 3.1. innehåller dock dessutom en formell uppdatering av vissa underavsnitt i hela riskhanteringsplanen samt vissa redigeringsändringar.

3.2	11.02.2016	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering av riskhanteringsplanen som beror på variationens preliminära bedömningsrapport inom förfarandet för ömsesidigt erkännande daterad 10.12.2015 (variationsnummer DE/H/0015/005/II/114). Riskhanteringsplanen ändrades för att formatet fullständigt skulle motsvara EU-riktlinjerna.
-----	------------	--------------------------	---
