

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para alteplasa, las conclusiones científicas son las siguientes:

Basado en la revisión de los datos de farmacovigilancia posterior a la comercialización y bibliografía científica, el PRAC recomienda corregir la FT de los medicamentos que contienen alteplasa, indicada para el tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica e ictus isquémico agudo, para reflejar mejor el riesgo de angioedema en las secciones 4.4 y 4.5. Además, para reflejar mejor el riesgo de reacciones de hipersensibilidad que se dan con alteplasa, se deben corregir las secciones 4.4, 4.5 y 4.8 de la FT de todos los productos que contienen alteplasa. No es necesario actualizar el Prospecto, ya que los cambios propuestos en la FT no afectan a la información específica para el paciente.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para alteplasa, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) alteplasa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen alteplasa y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Para productos que contienen alteplasa autorizados para el tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica e ictus isquémico agudo:

- Sección 4.4

Hipersensibilidad

~~Tras el tratamiento no se ha observado formación de anticuerpos para la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistémica con la readministración de Actilyse. Las reacciones anafilácticas~~ **de hipersensibilidad inmunomediada** asociadas a la administración de Actilyse ~~son raras y~~ pueden ser provocadas por hipersensibilidad al el principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), ~~o a alguno de los excipientes.~~ **El el tapón del vial de vidrio con el polvo de Actilyse que contiene goma natural (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.** **Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos para la molécula del activador recombinante de plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse.** **También existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediadas por un mecanismo no inmunitario.**

El angioedema constituye la reacción de hipersensibilidad más frecuente notificada con Actilyse. Este riesgo puede aumentar en la indicación de ictus isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores del ECA (ver sección 4.5). Los pacientes tratados para cualquier indicación autorizada se deben vigilar por si presentan angioedema durante o en las 24 h siguientes a la perfusión.

Si se presenta ~~alguna reacción anafiláctica~~ **una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), se debe suspender la perfusión e iniciar de inmediato un tratamiento adecuado. Esto puede incluir intubación.**

- Sección 4.5

El tratamiento concomitante con inhibidores del ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción **de hipersensibilidad** anafilactoide **(ver sección 4.4)**, ~~debido a que en los casos en los que se han descrito estas reacciones una proporción de pacientes relativamente alta estaba recibiendo simultáneamente inhibidores del ECA.~~

- Sección 4.8

Trastornos del sistema inmunológico	
raras	reacciones de hipersensibilidad / reacciones anafilactoides (p.ej. reacciones alérgicas incluyendo exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock o cualquier otro síntoma asociado con reacciones alérgicas)*

muy raras	anafilaxia grave
-----------	------------------

*Trastornos del sistema inmunológico

Raramente y a dosis bajas se ha observado formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse, pero no pudo establecerse la relevancia clínica de este hallazgo. **Ver las secciones 4.4 y 4.5.**

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Para productos que contienen alteplasa autorizados para tratamiento trombolítico de dispositivos de acceso venoso central ocluidos, incluidos aquellos utilizados en hemodiálisis:

- Sección 4.4

Hipersensibilidad

No se ha estudiado la formación de anticuerpos en pacientes que reciben una o más dosis de alteplasa para restaurar la funcionalidad de dispositivos de acceso venoso central disfuncionales. ~~Aunque no se alcanzan concentraciones plasmáticas fisiológicamente relevantes, puede aparecer hipersensibilidad.~~ Las reacciones anafilácticas **de hipersensibilidad** asociadas a la administración de Actilyse Cathflo pueden ser provocadas por hipersensibilidad al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), o a alguno de los excipientes. ~~o El el~~ tapón del vial de vidrio con el polvo de Actilyse Cathflo **que** contiene goma natural (un derivado del látex) ~~que puede provocar reacciones alérgicas.~~

Si se presenta ~~alguna reacción anafiláctica~~ **una reacción de hipersensibilidad grave**, se debe suspender la perfusión e iniciar **de inmediato** un tratamiento adecuado.

- Sección 4.5

El tratamiento concomitante con inhibidores del ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de **hipersensibilidad** anafilactoide, ~~debido a que en los casos en los que se han descrito estas reacciones una proporción de pacientes relativamente alta estaba recibiendo simultáneamente inhibidores del ECA.~~

- Sección 4.8

Trastornos del sistema inmunológico	
raras	reacciones de hipersensibilidad / reacciones anafilactoides (p.ej. reacciones alérgicas incluyendo exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, shock o cualquier otro síntoma asociado con reacciones alérgicas)*
muy raras	anafilaxia grave

*Trastornos del sistema inmunológico

Raramente y a dosis bajas se ha observado formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse, pero no pudo establecerse la relevancia clínica de este hallazgo. **Ver las secciones 4.4 y 4.5.**

En principio, todas las reacciones adversas halladas en la administración sistémica de Actilyse (utilizando las presentaciones de alteplasa de 10 mg, 20 mg o 50 mg, por favor consultar la Ficha técnica correspondiente) pueden presentarse también durante el tratamiento de los catéteres ocluidos en los casos en que Actilyse Cathflo (2 mg de alteplasa) llegue a la circulación sistémica (p. ej. hemorragia, embolia, reacciones de hipersensibilidad/ ~~reacciones anafilactoides~~, disminución de la presión arterial, náuseas,

vómitos, aumento de la temperatura corporal). Sin embargo, los datos de farmacocinética indican que utilizando esta dosis no se alcanzan niveles plasmáticos fisiológicamente relevantes.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	10/03/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	09/05/2018