

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'altéplase, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Suite à l'analyse de la littérature et des données recueillies depuis la commercialisation, le PRAC recommande de modifier le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant de l'altéplase, indiqués dans le traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, de l'embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique et de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, et ce, afin de mieux refléter le risque d'œdème de Quincke dans les rubriques 4.4 et 4.5. De même, pour mieux refléter le risque de réactions d'hypersensibilité survenant avec l'altéplase, les rubriques 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP de tous les produits contenant de l'altéplase devront être modifiées. Dans la mesure où les changements proposés dans le RCP ne concernent pas les informations spécifiques au patient, il n'est pas nécessaire de mettre à jour la notice.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'altéplase, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'altéplase demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'altéplase sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les produits contenant de l'altéplase autorisés dans le traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, de l'embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique et de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë :

- Rubrique 4.4

Hypersensibilité

~~Aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après le traitement. Il n'y a pas de données relatives à une réadministration d'ACTILYSE.~~ Les réactions ~~anaphylactoïdes~~ **d'hypersensibilité à médiation immunitaire** associées à l'administration d'ACTILYSE ~~sont rares et peuvent être induites par une hypersensibilité à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ou à l'un des excipients. Le, ou le~~ bouchon du flacon de poudre d'ACTILYSE, **qui** ~~contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui peut entraîner des réactions allergiques.~~ **Aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après le traitement. Il n'y a pas de données relatives à une réadministration d'ACTILYSE.**

Il existe également un risque de réactions d'hypersensibilité, médiées par un mécanisme non immunologique.

La réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée avec ACTILYSE est l'œdème de Quincke. Le risque peut être accru dans le cas d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë et/ou par la prise d'un traitement concomitant à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir rubrique 4.5). Le risque d'œdème de Quincke doit être surveillé chez les patients traités quel que soit l'indication autorisée, pendant la perfusion et dans les 24 heures suivant la perfusion.

En cas d'apparition d'une réaction ~~anaphylactoïde~~ **d'hypersensibilité sévère (par ex. œdème de Quincke)**, la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié instauré **immédiatement**. **Cela peut inclure l'intubation.**

- Rubrique 4.5

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait augmenter le risque de survenue d'une réaction ~~anaphylactoïde~~ **d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4)**. ~~Parmi les cas rapportés pour de telles réactions, une proportion relativement élevée de patients était traitée simultanément par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.~~

- Rubrique 4.8

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité/ anaphylactoïdes (par exemple réactions allergiques telles qu'éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension, choc ou tout autre symptôme associé à une réaction)

	allergique)*
Très rare	Anaphylaxie grave

*** Affections du système immunitaire**

Dans de rares cas, on a pu observer une formation transitoire de faibles taux d'anticorps dirigés contre ACTILYSE, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Voir les rubriques 4.4 et 4.5

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les produits contenant de l'altéplase autorisés dans le traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus, y compris ceux utilisés pour l'hémodialyse :

- Rubrique 4.4

Hypersensibilité

La formation d'anticorps chez les patients qui ont reçu une ou plusieurs doses d'altéplase pour restaurer la perméabilité des cathéters veineux centraux occlus n'a pas été étudiée. ~~Bien qu'une concentration plasmatique physiologiquement active ne soit pas atteinte, une hypersensibilité peut apparaître.~~ Des réactions ~~anaphylactoïdes~~ **d'hypersensibilité** associées à l'administration d'ACTILYSE 2 mg peuvent être induites par ~~une hypersensibilité~~ à la substance active altéplase, à la gentamicine (un résidu du procédé de fabrication présent à l'état de traces), ~~ou à l'un des excipients.~~ **Le, ou le** bouchon du flacon de poudre d'ACTILYSE 2 mg, **qui** contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) ~~qui peut entraîner des réactions allergiques.~~

En cas d'apparition d'une réaction ~~anaphylactoïde~~ **d'hypersensibilité sévère**, l'instillation doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré **immédiatement**.

- Rubrique 4.5

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait augmenter le risque de survenue d'une réaction ~~anaphylactoïde~~ **d'hypersensibilité**. ~~Parmi les cas rapportés pour de telles réactions, une proportion relativement élevée de patients était traitée simultanément par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.~~

- Rubrique 4.8

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité/ anaphylactoïdes (par exemple réactions allergiques telles qu'éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, hypotension, choc ou tout autre symptôme associé à une réaction allergique)*
Très rare	Anaphylaxie grave

***Affections du système immunitaire**

Dans de rares cas, on a pu observer une formation transitoire de faibles taux d'anticorps dirigés contre ACTILYSE, mais la pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Voir les rubriques 4.4 et 4.5.

En principe, tous les effets indésirables retrouvés lors d'une administration systémique d'ACTILYSE (en utilisant les présentations d'altéplase à 10, 20 et 50 mg, se référer au RCP correspondant) sont également susceptibles de survenir dans le traitement des cathéters occlus dans les cas où ACTILYSE 2 mg atteint la circulation générale (notamment hémorragies, embolies, réactions d'hypersensibilité anaphylactoïdes, diminution de la pression artérielle, nausées, vomissements, augmentation de la température corporelle). Cependant, les données pharmacocinétiques indiquent que des concentrations plasmatiques physiologiquement actives ne sont pas atteintes avec ce dosage.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de janvier 2018 :
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	10 mars 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	9 mai 2018