

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per alteplase, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In base al riesame dei dati derivanti dalla sorveglianza post-marketing e della letteratura, il PRAC raccomanda una modifica al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti alteplase, indicati per il trattamento trombolitico nell'infarto miocardico acuto, nell'embolia polmonare massiccia acuta con compromissione emodinamica e nell'ictus ischemico acuto, affinché esso rispecchi meglio il rischio di angioedema nei paragrafi 4.4 e 4.5; inoltre, al fine di rispecchiare meglio il rischio di reazioni di ipersensibilità associate ad alteplase, è necessario che i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i prodotti contenenti alteplase, siano modificati. Non sono necessari aggiornamenti del foglio illustrativo in quanto le modifiche proposte per il riassunto delle caratteristiche del prodotto non incidono sulle informazioni specifiche per i pazienti.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su alteplase il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti alteplase sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti alteplase fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (**testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~**)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per i prodotti contenenti alteplase autorizzati per il trattamento trombolitico nell'infarto miocardico acuto, nell'embolia polmonare massiva acuta con compromissione emodinamica e nell'ictus ischemico acuto:

- Paragrafo 4.4

Ipersensibilità

~~Dopo il trattamento non è stata osservata la formazione prolungata di anticorpi verso la molecola dell'attivatore ricombinante del plasminogeno umano tissutale. Non vi è un'esperienza sistematica con la risomministrazione di Actilyse. Le reazioni anafilattoidi di ipersensibilità immunomediata associate alla somministrazione di Actilyse sono rare e possono essere causate da ipersensibilità al principio attivo alteplase, dalla gentamicina (un residuo in tracce del processo produttivo), ad da uno qualsiasi degli eccipienti o. H dal tappo del flaconcino di vetro con la polvere di Actilyse, che contiene gomma naturale (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche.~~ **Dopo il trattamento non è stata osservata la formazione prolungata di anticorpi verso la molecola dell'attivatore ricombinante del plasminogeno umano tissutale. Non vi è un'esperienza sistematica con la risomministrazione di Actilyse.**

Vi è anche il rischio di reazioni di ipersensibilità mediate, attraverso un meccanismo non immunologico.

L'angioedema è la reazione di ipersensibilità più comune segnalata con Actilyse. Tale rischio può essere aumentato nell'indicazione per l'ictus ischemico acuto e/o dal trattamento concomitante con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5). I pazienti trattati per qualsiasi indicazione autorizzata devono essere monitorati per la comparsa di angioedema durante l'infusione e fino a 24 ore dopo di essa.

Qualora si manifesti ~~una reazione anafilattoide~~ **una reazione di ipersensibilità severa (ad es. angioedema)**, sospendere l'infusione ed adottare **immediatamente** opportuna terapia, **che può includere l'intubazione.**

- Paragrafo 4.5

Il trattamento concomitante con ACE inibitori può aumentare il rischio di reazioni ~~anafilattoidi di~~ **ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)**, poiché nei casi in cui sono state descritte tali reazioni un numero relativamente elevato di pazienti aveva ricevuto contemporaneamente ACE inibitori.

- Paragrafo 4.8

Disturbi del sistema immunitario	
raro	reazioni di ipersensibilità/ reazioni anafilattoidi (es. reazioni allergiche inclusi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, angioedema, ipotensione, shock e qualsiasi altro sintomo associato a reazioni allergiche)*
molto raro	anafilassi grave

***Disturbi del sistema immunitario**

~~In rari casi è stata osservata una transitoria formazione di anticorpi verso Actilyse e con bassi titoli, ma non è stata stabilita una rilevanza clinica di questi dati.~~ **Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per i prodotti contenenti alteplase autorizzati per il trattamento trombolitico di cateteri venosi centrali occlusi, inclusi quelli utilizzati per emodialisi:

- Paragrafo 4.4

Ipersensibilità

La formazione di anticorpi in pazienti che ricevono una o più dosi di alteplase per il ripristino di cateteri venosi centrali occlusi non è stata studiata. ~~Nonostante non vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche fisiologicamente rilevanti, si potrebbe verificare ipersensibilità.~~ Le reazioni ~~anafilattoidi~~ **di ipersensibilità** associate alla somministrazione di Actilyse 2 mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione possono essere causate da ~~ipersensibilità~~ al principio attivo alteplase, dalla gentamicina (un residuo in tracce del processo produttivo), ~~o ad~~ da uno qualsiasi degli eccipienti. ~~Il~~ o dal tappo del flaconcino di vetro con la polvere di Actilyse 2 mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione, che contiene gomma naturale (un derivato del lattice) ~~che può causare reazioni allergiche.~~

Qualora si sviluppi una reazione ~~anafilattoide~~ **di ipersensibilità severa**, sospendere l'instillazione ed adottare **immediatamente** opportuna terapia.

- Paragrafo 4.5

Il trattamento concomitante con ACE inibitori può aumentare il rischio di reazioni ~~anafilattoidi~~ **di ipersensibilità**, ~~poiché nei casi in cui sono state descritte tali reazioni un numero relativamente elevato di pazienti aveva ricevuto contemporaneamente ACE inibitori.~~

- Paragrafo 4.8

Disturbi del sistema immunitario	
raro	reazioni di ipersensibilità / reazioni anafilattoidi (es. reazioni allergiche inclusi eruzione cutanea, orticaria, broncospasmo, angioedema, ipotensione, shock e qualsiasi altro sintomo associato a reazioni allergiche) <u>*</u>
molto raro	anafilassi grave

*Disturbi del sistema immunitario

~~In rari casi è stata osservata una transitoria formazione di anticorpi verso Actilyse e con bassi titoli, ma non è stata stabilita una rilevanza clinica di questi dati.~~ **Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.**

In linea di massima, tutti gli effetti indesiderati riscontrati con l'uso sistemico di Actilyse (utilizzando le confezioni da 10, 20 o 50 mg di alteplase, vedere i rispettivi RCP) possono verificarsi anche durante il trattamento dei cateteri occlusi nei casi in cui Actilyse 2 mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione (2 mg di alteplase) raggiunga la circolazione sistemica (ad es. emorragia, embolia, reazioni di ipersensibilità / ~~reazioni anafilattoidi~~, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, vomito, aumento della temperatura corporea). Tuttavia i dati farmacocinetici indicano che non si raggiungono concentrazioni plasmatiche fisiologicamente rilevanti utilizzando questo dosaggio.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10 marzo 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	9 maggio 2018