

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para alteplase, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na revisão de dados da vigilância pós-comercialização e da literatura, o PRAC recomenda uma alteração ao RCM dos medicamentos que contêm alteplase, indicados para o tratamento trombolítico no enfarte agudo do miocárdio, na embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica e no acidente vascular cerebral isquémico agudo, para melhor refletir o risco de angioedema nas secções 4.4, 4.5; para além disso, as secções 4.4, 4.5 e 4.8 do RCM de todos os medicamentos que contêm alteplase deverão ser alteradas, para melhor refletir o risco de reações de hipersensibilidade que ocorrem com o alteplase. Não são necessárias quaisquer atualizações do Folheto Informativo, uma vez que a informação específica para o doente não é afetada pelas alterações propostas ao RCM.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao alteplase, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) alteplase se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm alteplase estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Para produtos que contêm alteplase, autorizados para o tratamento trombolítico no enfarte agudo do miocárdio, na embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica e no acidente vascular cerebral isquémico agudo:

- Secção 4.4

Hipersensibilidade

~~Não tem sido observada a formação sustentada de anticorpos para a molécula ativadora de plasminogénio tecidual recombinante humana após o tratamento. Não existe experiência sistémica com readministração de Actilyse. As reações de hipersensibilidade imunomediadas anafilactoides associadas com a administração de Actilyse são raras e podem ser causadas por hipersensibilidade à~~
pela substância ativa alteplase, gentamicina (vestígios residuais do processo de fabrico), ~~ou a qualquer um dos excipientes-,~~
ou pela A tampa do frasco de vidro com o pó de Actilyse, **que** contém borracha natural (um derivado do látex), ~~que pode causar reações alérgicas. Não foi observada qualquer formação de anticorpos sustentada para a molécula ativadora do plasminogénio recombinante do tipo de tecido humano, após o tratamento. Não existe qualquer experiência sistemática com a readministração de Actilyse.~~

Existe ainda um risco de reações de hipersensibilidade mediadas por um mecanismo não-imunitário.

O angioedema representa a reação de hipersensibilidade mais frequentemente notificada com Actilyse. Este risco pode ser agravado na indicação de acidente vascular cerebral isquémico agudo e/ou por tratamento concomitante com inibidores da ECA (ver secção 4.5). Os doentes tratados para qualquer indicação autorizada devem ser monitorizados para despistar a ocorrência de angioedema durante e até 24 horas após a perfusão.

Se ocorrer uma ~~reação anafilatóide~~ **reação de hipersensibilidade grave (p. ex. angioedema)**, a perfusão deve ser descontinuada e o tratamento apropriado ~~seja~~ iniciado **imediatamente**. **Este pode incluir a intubação.**

- Secção 4.5

O tratamento simultâneo com inibidores da ECA pode aumentar o risco de ocorrência de uma reação ~~anafilática~~ **de hipersensibilidade (ver secção 4.4)**, ~~uma vez que nos casos em que se descreveram estas reações, uma proporção relativamente grande de doentes recebia tratamento concomitante com inibidores da ECA.~~

- Secção 4.8

Doenças do sistema imunitário	
Raros	<u>Reações de hipersensibilidade</u> /reações anafilatoides (por exemplo, reações alérgicas erupção cutânea, urticária, broncospasmo, angioedema, hipotensão, choque choque ou qualquer outro sintoma associado a reações alérgicas)*
Muito raros	anafilaxia grave

*Doenças do sistema imunitário

Observou-se, em casos raros e com títulos baixos, a formação transitória de anticorpos contra o Actilyse, mas não foi possível estabelecer se uma relevância clínica no que se refere a estes dados. **Ver seções 4.4 e 4.5.**

Resumo das Características do Medicamento

Para produtos que contêm alteplase, autorizados para o tratamento trombolítico na oclusão de dispositivos de acesso venoso central, incluindo os utilizados para hemodiálise:

- Secção 4.4

Hipersensibilidade

Não foi estudada a formação de anticorpos em doentes que receberam uma ou mais doses de alteplase para a restauração de dispositivos de acesso venoso central disfuncionais. ~~Apesar das concentrações plasmáticas atingidas não serem fisiologicamente relevantes, pode ocorrer hipersensibilidade.~~ As reações ~~anafilatoides~~ **de hipersensibilidade associadas** associadas à administração de Actilyse Cathflo podem ser causadas ~~por hipersensibilidade à~~ **pela**-substância ativa alteplase, gentamicina (vestígio residual do processo de fabrico), ~~ou a qualquer um dos excipientes, ou pela~~-A tampa do frasco de vidro de Actilyse Cathflo pó, **que** contém borracha natural (um derivado do látex), ~~que pode causar reações alérgicas.~~

Se ocorrer uma reação ~~anafilatoide~~ **de hipersensibilidade grave**, a instilação deve ser descontinuada e **o** tratamento apropriado ~~seja~~ iniciado **imediatamente**.

- Secção 4.5

O tratamento simultâneo com inibidores da ECA (enzimas de conversão da angiotensina) pode aumentar o risco de ocorrência de reação ~~anafilática~~ **de hipersensibilidade**, ~~uma vez que nos casos em que se descreveram estas reações, uma proporção relativamente grande de doentes recebia tratamento concomitante com inibidores da ECA.~~

- Secção 4.8

Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações de hipersensibilidade /reações anafilatoides (por exemplo, reações alérgicas , erupção cutânea, urticária, broncospasmo, angioedema, hipotensão, choque choque ou qualquer outro sintoma associado a reações alérgicas)*
Muito raros	anafilaxia grave

*Doenças do sistema imunitário

~~Têm sido observados casos raros de formação transitória de anticorpos com níveis reduzidos com Actilyse, no entanto não pode ser determinada a sua relevância clínica.~~ **Ver seções 4.4 e 4.5.**

Em princípio, todos os efeitos indesejáveis descritos para a utilização sistémica de Actilyse (utilizando as apresentações de 10, 20, 50 mg de alteplase, ver o respetivo RCM) podem igualmente ocorrer durante o tratamento de cateteres ocluídos nos casos em que Actilyse Cathflo (2 mg de alteplase) atinja a circulação sistémica (ex.: hemorragia, embolismo, **reações de hipersensibilidade** ~~/reações anafiláticas~~, diminuição da pressão sanguínea, náusea, vômito, aumento da temperatura corporal). No entanto, os dados farmacocinéticos indicam que não são alcançadas concentrações plasmáticas fisiologicamente relevantes, utilizando esta dosagem.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	10/03/2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	09/05/2018