

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru alteplază, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza analizei datelor din supravegherea de după punerea pe piață și din literatura de specialitate, PRAC recomandă o modificare a RCP pentru medicamentele care conțin alteplază indicate pentru tratament trombolitic în infarctul miocardic acut, embolia pulmonară acută masivă cu instabilitate hemodinamică și accidentul vascular ischemic acut, pentru a reflecta mai bine riscul de angioedem la pct. 4.4, 4.5; de asemenea, pentru a reflecta mai bine riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la alteplază, trebuie modificate pct. 4.4, 4.5 și 4.8 din RCP-urile tuturor medicamentelor care conțin alteplază. Nu sunt necesare actualizări ale prospectului, deoarece informațiile adresate în mod specific pacienților nu sunt afectate de modificările propuse pentru RCP.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alteplază, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin alteplază este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin alteplază sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pentru medicamentele care conțin alteplază autorizată pentru tratament trombolitic în infarctul miocardic acut, embolia pulmonară acută masivă cu instabilitate hemodinamică și accidentul vascular ischemic acut:

- Pct. 4.4

Hipersensibilitate

~~După tratament nu a fost observată formarea susținută de anticorpi ai moleculelor de activator tisular de tip uman recombinant al plasminogenului. Nu există experiență sistematică privind readministrarea de Actilyse. Reacțiile de hipersensibilitate anafilactice mediate imunitar asociate administrării de Actilyse sunt rare și pot fi produse de hipersensibilitatea la substanța activă alteplaza, gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație), sau la oricare dintre excipienți, sau După dopul flaconului de sticlă care conține pulberea de Actilyse, care conține cauciuc natural (derivat de latex), care poate produce reacții alergice. După tratament nu a fost observată formarea susținută de anticorpi ai moleculelor de activator tisular de tip uman recombinant al plasminogenului. Nu există experiență sistematică privind readministrarea Actilyse.~~

Există, de asemenea, un risc de reacții de hipersensibilitate mediate printr-un mecanism non-imunologic.

Angioedemul reprezintă cea mai frecventă reacție de hipersensibilitate raportată pentru Actilyse. Este posibil ca acest risc să fie mai mare în indicația accident vascular ischemic acut și/sau în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați pentru orice indicație autorizată trebuie să fie monitorizați pentru depistarea angioedemului pe durata perfuziei și timp de maximum 24 de ore după perfuzie.

Dacă apar reacții anafilactice reacții de hipersensibilitate severă (de exemplu, angioedem), perfuzia trebuie oprită și trebuie început cu promptitudine tratamentul adecvat. Acesta poate include intubarea.

- Pct. 4.5

Tratamentul concomitent cu inhibitori ECA poate determina creșterea riscului de apariție a unei reacții anafilactice de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4), deoarece în cazurile care descriu asemenea reacții, un număr relativ mare de pacienți primiseră concomitent inhibitori ECA.

- Pct. 4.8

Tulburări ale sistemului imunitar	
rare	hipersensibilitate / reacții anafilactice (de exemplu reacții alergice care includ erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, angioedem, hipotensiune, șoc sau orice alt simptom asociat cu reacțiile alergice)*
foarte rare	reacții anafilactice grave

*Tulburări ale sistemului imunitar

Formarea anticorpilor tranzitorii de către Actilyse a fost observată în cazuri rare și cu titru scăzut, dar relevanța clinică a acestor observații nu a fost stabilită. Vezi pct. 4.4 și 4.5

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pentru medicamentele care conțin alteplază autorizate pentru tratamentul trombotic al dispozitivelor de acces venos central blocate, inclusiv al celor utilizate pentru hemodializă:

- Pct. 4.4

Hipersensibilitate

Formarea de anticorpi la pacienții cărora li se administrează una sau mai multe doze de alteplază pentru restabilirea funcționalității dispozitivelor de acces venos central nu a fost studiată. ~~Deși nu sunt atinse concentrații plasmatiche cu relevanță fiziologică, ar putea să apară hipersensibilitatea.~~ Reacțiile de **hipersensibilitate anafilactice** asociate administrării de Actilyse Cathflo pot fi produse de hipersensibilitatea la substanța activă alteplaza, gentamicină (urme reziduale din procesul de fabricație), sau la oricare dintre excipienți, sau ~~Dopul~~ dopul flaconului de sticlă care conține pulberea de Actilyse Cathflo, **care** conține cauciuc natural (derivat de latex) ~~care poate produce reacții alergice.~~

Dacă apar reacții anafilactice **reacții de hipersensibilitate severă**, instilația trebuie oprită și trebuie început cu promptitudine tratamentul adecvat.

- Pct. 4.5

Tratamentul concomitent cu inhibitori ECA poate determina creșterea riscului de apariție a unei reacții anafilactice **de hipersensibilitate**, ~~deoarece în cazurile care descriu asemenea reacții, un număr relativ mare de pacienți primiseră concomitent inhibitori ECA.~~

- Pct. 4.8

Tulburări ale sistemului imunitar	
rare	hipersensibilitate / reacții anafilactice (de exemplu reacții alergice care includ erupții cutanate, urticarie, bronhospasm, angioedem, hipotensiune, șoc sau orice alt simptom asociat cu reacțiile alergice)*
foarte rare	reacții anafilactice grave

~~*Tulburări ale sistemului imunitar~~

Formarea anticorpilor tranzitorii de către Actilyse a fost observată în cazuri rare și cu titru scăzut, dar relevanța clinică a acestor observații nu a fost stabilită. Vezi pct. 4.4 și 4.5

În principiu, toate reacțiile adverse constatate la aplicarea sistemică a Actilyse (utilizând forma de prezentare de 10, 20, 50 mg a alteplazei, a se vedea RCP respective) pot apărea și în timpul tratamentului pentru blocajul cateterului, în cazurile în care Actilyse Cathflo (alteplază 2 mg) ajunge în circulația sistemică (de exemplu, hemoragie, embolie, hipersensibilitate/~~reacții anafilactice~~, tensiune arterială scăzută, greață, vărsături, temperatura corporală crescută). Cu toate acestea, datele farmacocinetice indică faptul că la această doză nu sunt atinse concentrații plasmatiche cu relevanță fiziologică.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	10 martie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	9 mai 2018