

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алпростадил (проходимост на дуктус артериозус), научните заключения са, както следва:

Хипокалиемията се счита за важен идентифициран риск, който трябва да се добави в продуктовата информация за всички продукти, съдържащи алпростадил (показани във връзка с проходимостта на дуктус артериозус), по следните причини:

- по време на отчетния период на този ПАДБ са съобщени 15 сериозни НЛР на хипокалиемия от публикацията на Alhussin et al. 2016, което е непропорционално високо в сравнение с кумулативните данни. Водещата държава членка (ВДЧ) е известна за факта, че при 6 от участниците е била необходима допълнителна терапия с фуросемид; при останалите 9 участници се наблюдава хипокалиемия без съпътстващо приложение на фуросемид.
- Показана е причинно-следствена връзка между PGE1 и хипокалиемия: значима отрицателна връзка между серумните нива на калий и дозата на PGE1 е описана от Tolosi G et al. 2007. Фармакодинамиката е описана като показваща освобождаване на азот, причинено от катаболизъм на протеини поради повишената необходимост от енергия на новородените с критично вродено сърдечно заболяване (CCHD). Отрицателният азотен баланс допринася за секрецията/екскрецията на калий, което от своя страна води до хипокалиемия.
- Според Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000, and Iyu D et al. 2011 продължителната употреба на PGE1 води до важни нежелани реакции, включително електролитни дисбаланси.
- Медицинските специалисти трябва да са запознати с всички нежелани реакции (включително хипокалиемия) на алпростадил, особено при дългосрочна употреба, за да преценят рисковете от продължителна инфузия на алпростадил спрямо възможните ползи, посочени във фирмения доклад за продукта на ПРУ за алпростадил („рисковете при продължителна инфузия на алпростадил (PGE1) трябва да бъдат преценени спрямо възможните ползи“).

Профилът на безопасност на алпростадил в показанието „проходимост на дуктус артериозус“ остава непроменен. По принцип въз основа на оценката на наличната междинна и кумулативна информация относно безопасността ВДЧ счита, че съотношението полза/риск на алпростадил остава благоприятно за одобреното показание „проходимост на дуктус артериозус“.

PRAC счита, че въз основа на прегледа на наличните данни е необходима актуализация на продуктовата информация (точка 4.8 на КХП и точка на 4 на листовката) относно хипокалиемия, свързана с употребата на алпростадил, ако хипокалиемията не е посочена в точка 4.8 на КХП и точка на 4 на листовката на съответната национална продуктова информация.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алпростадил (проходимост на дуктус артериозус) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) алпростадил (проходимост на дуктус артериозус), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи алпростадил (проходимост на дуктус артериозус), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да бъде добавена(и) в СОК:

Хипокалиемия

Честотата на нежеланата реакция трябва да е „Честа“

Листовка

4. Възможни нежелани реакции „Чести“

Ниски нива на калий в кръвта (калиев дефицит)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	март 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 май 2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 юли 2019 г.