

BILAG I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for alprostadil (persisterende ductus arteriosus), er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Hypokaliæmi anses for en vigtig identificeret risiko, som skal tilføjes i produktinformationen for alle produkter indeholdende alprostadil (indiceret til persisterende ductus arteriosus) af følgende årsager:

- I løbet af indberetningsperioden for denne PSUR er der indberettet 15 alvorlige bivirkninger med hypokaliæmi fra publikationen af Alhussin et al. 2016, hvilket er unormalt højt sammenlignet med kumulative data. LMS er bekendt med, at seks af disse individer havde behov for yderligere behandling med furosemid, men de øvrige ni individer udviklede hypokaliæmi uden samtidig at være behandlet med furosemid.
- Der blev påvist en årsagssammenhæng mellem PGE1 og hypokaliæmia: En signifikant negativ sammenhæng mellem serum-kalium-niveauet og PGE1-doser er beskrevet af Tolosi G et al. 2007. Den beskrevne farmakodynamik viste frigivelse af nitrogen forårsaget af proteinkatabolismen som følge af det øgede energibehov hos nyfødte med CCHD. Den negative nitrogenbalance øgede kaliumsekretionen/-ekskretionen, hvilket således medførte hypokaliæmi.
- Ifølge Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 og Iyu D et al. 2011 resulterede længerevarende brug af PGE1 i væsentlige bivirkninger, herunder forstyrrelser af elektrolytbalancen.
- Sundhedspersonalet skal være opmærksom på alle bivirkninger (herunder hypokaliæmi) ved alprostadil, særligt ved langvarig brug, og skal kunne afveje risiciene ved langvarig infusion af alprostadil mod de mulige fordele som beskrevet i MAH's egen produktbeskrivelse for alprostadil ("risikoen ved langvarig infusion af alprostadil (PGE1) bør vurderes i forhold til de mulige fordele").

Sikkerhedsprofilen for alprostadil i forhold til indikationen "persisterende ductus arteriosus" forbliver uændret. Ud fra vurderingen af intervallet og de tilgængelige kumulative sikkerhedsinformationer er det LMS' vurdering, at benefit/risk-forholdet for alprostadil fortsat er fordelagtigt for den godkendte indikation "persisterende ductus arteriosus".

Det er, ud fra gennemgangen af de tilgængelige data, PRAC's vurdering, at produktinformationen (pkt. 4.8 i produktresuméet og afsnit 4 i indlægssedlen) skal opdateres vedrørende sammenhængen mellem hypokaliæmi og brugen af alprostadil, hvis hypokaliæmi endnu ikke er nævnt i pkt. 4.8 i produktresuméet og afsnit 4 i indlægssedlen i de respektive nationale udgaver af produktinformationen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for alprostadil (persisterende ductus arteriosus) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder alprostadil (persisterende ductus arteriosus), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende alprostadil (persisterende ductus arteriosus) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

BILAG II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen:

Hypokaliæmi

Hyppigheden af bivirkningen skal være ”**Almindelig**”

Indlægsseddel

4. Bivirkninger ”Almindelige”

Lavt indhold af kalium i blodet (kaliummangel)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. maj 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. juli 2019