

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Alprostadil (Offenhalten des Ductus arteriosus) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Hypokaliämie wird als bedeutendes identifiziertes Risiko betrachtet, das aus folgenden Gründen in die Produktinformation aller Arzneimittel mit dem Wirkstoff Alprostadil (mit der Indikation Offenhalten des Ductus arteriosus) aufgenommen werden soll:

- In der aktuellen PSUR-Berichtsperiode wurden 15 schwerwiegende Nebenwirkungen in Form einer Hypokaliämie gemeldet, die sich aus der Publikation von Alhussin et al. 2016 ergeben. Im Vergleich zu den kumulierten Daten ist dies unverhältnismäßig viel. Der federführende Mitgliedstaat ist sich bewusst, dass 6 Patienten zusätzlich mit Furosemid behandelt werden mussten. Die übrigen 9 Patienten entwickelten jedoch auch ohne begleitende Furosemid-Behandlung eine Hypokaliämie.
- Ein kausaler Zusammenhang zwischen PGE1 und Hypokaliämie wurde nachgewiesen: Tolosi G et al. 2007 beschrieb eine signifikante negative Korrelation zwischen Serumkaliumspiegeln und PGE1-Dosierungen. Es wurden pharmakodynamische Wirkungen beschrieben, bei denen aufgrund des erhöhten Energiebedarfs bei Neugeborenen mit CCHD (Critical Congenital Heart Disease) eine durch Proteinkatabolismus ausgelöste Freisetzung von Stickstoff auftrat. Die negative Stickstoffbilanz fördert die Kaliumsekretion/-exkretion, was schließlich zu Hypokaliämie führt.
- Laut Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 und Iyu D et al. 2011 führt die Anwendung von PGE1 über einen längeren Zeitraum zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Störungen des Elektrolythaushalts.
- Das medizinische Fachpersonal sollte, besonders bei Anwendung über einen längeren Zeitraum, alle Nebenwirkungen von Alprostadil (einschließlich Hypokaliämie) kennen, um die Risiken einer Langzeitinfusion von Alprostadil gegen den potenziellen Nutzen abzuwägen, wie er in der Produktinformation des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Alprostadil beschrieben wird („Die Risiken einer Langzeitinfusion von Alprostadil (PGE₁) sollten gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden“).

Das Sicherheitsprofil von Alprostadil bleibt in der Indikation „Offenhalten des Ductus arteriosus“ unverändert. Insgesamt ist der federführende Mitgliedstaat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alprostadil basierend auf der Bewertung der verfügbaren Intervall- und kumulativen Sicherheitsdaten im Hinblick auf die zugelassene Indikation „Offenhalten des Ductus arteriosus“ weiterhin positiv ist.

Der PRAC vertritt die Ansicht, dass die Produktinformation (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage) basierend auf der Prüfung der verfügbaren Daten bezüglich Hypokaliämie im Zusammenhang mit der Anwendung von Alprostadil angepasst werden muss, sofern Hypokaliämie noch nicht in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage der jeweiligen nationalen Produktinformationen genannt wird.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Alprostadil (Offenhalten des Ductus arteriosus) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Alprostadil (Offenhalten des Ductus arteriosus)

enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Alprostadil (Offenhalten des Ductus arteriosus) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sind unter der Systemorganklasse (SOK) hinzuzufügen:

Hypokaliämie

Die Häufigkeit der Nebenwirkung ist mit „**Häufig**“ anzugeben.

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Niedriger Kaliumspiegel im Blut (Kaliummangel)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Mai 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Juli 2019