

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αλπροσταδίνη (διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η υποκαλιαιμία θεωρείται ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος, ο οποίος θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων αλπροσταδίνης (ενδείκνυται για την διατήρηση της βατότητας του αρτηριακού πόρου) για τους παρακάτω λόγους:

- Σε αυτή την περίοδο αναφοράς ΕΠΠΑ, αναφέρθηκαν 15 σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις υποκαλιαιμίας στο φάρμακο, που προκύπτουν από τη δημοσίευση των Alhussin et al. 2016, αριθμός που είναι δυσανάλογα υψηλός σε σύγκριση με τα συγκεντρωτικά δεδομένα. Το LMS είναι ενήμερο για το γεγονός ότι 6 συμμετέχοντες είχαν χρειαστεί πρόσθετη θεραπεία με φουροσεμίδα. Ωστόσο, οι υπόλοιποι 9 συμμετέχοντες ανέπτυξαν υποκαλιαιμία χωρίς συγχρόνηση φουροσεμίδης.
- Καταδείχτηκε αιτιολογική σχέση μεταξύ της PGE1 και της υποκαλιαιμίας: μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων καλίου στον ορό και των δοσολογιών PGE1 περιγράφηκε από τους Tolosi G et al. 2007. Η φαρμακοδυναμική περιγράφηκε καταδεικνύοντας απελευθέρωση αζώτου που προκαλείται από τον καταβολισμό πρωτεϊνών, λόγω των αυξημένων ενεργειακών αναγκών των νεογνών με CCHD. Το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου προάγει την έκκριση/απέκκριση καλίου, το οποίο έχει ως συνέπεια την υποκαλιαιμία.
- Σύμφωνα με τους Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 και Iyu D et al. 2011, η παρατεταμένη χρήση PGE1 έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών των ηλεκτρολυτών.
- Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να είναι ενήμερος για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης της υποκαλιαιμίας) της αλπροσταδίνης, ιδιαίτερα κατά τη μακροχρόνια χρήση, ώστε να μπορεί να σταθμίζει τους κινδύνους από τη μακροχρόνια έγχυση αλπροσταδίνης έναντι των πιθανών οφελών, όπως αναφέρεται στην εταιρική δήλωση προϊόντος του ΚΑΚ για την αλπροσταδίνη («οι κίνδυνοι από τη μακροχρόνια έγχυση αλπροσταδίνης (PGE1) θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών οφελών»).

Το προφίλ ασφάλειας της αλπροσταδίνης στην ένδειξη «διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου» δεν αλλάζει. Συνολικά, με βάση την αξιολόγηση του διαστήματος και των διαθέσιμων συγκεντρωτικών πληροφοριών για την ασφάλεια, το LMS θεωρεί ότι η αναλογία οφέλους-κινδύνου για την αλπροσταδίνη παραμένει ευνοϊκή για την εγκεκριμένη ένδειξη «διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου».

Η PRAC θεωρεί ότι με βάση την ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων, απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος (παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφος 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης) σχετικά με την υποκαλιαιμία που σχετίζεται με τη χρήση αλπροσταδίνης, σε περίπτωση που δεν αναφέρεται ακόμα η υποκαλιαιμία στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης των αντίστοιχων εθνικών πληροφοριών προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλπροσταδίνη (διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-

ων) που περιέχει(-ουν) αλπροσταδίνη (διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλπροσταδίνη (διατήρηση βατότητας του αρτηριακού πόρου) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.8

Η(Οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC):

Υποκαλιαιμία

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας θα πρέπει να είναι «Συχνή»

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες «Συχνές»

Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (ανεπάρκεια καλίου)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Μάρτιος 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Μαΐου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Ιουλίου 2019