

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para alprostadil (permeabilidad del conducto arterioso), las conclusiones científicas son las siguientes:

La hipopotasemia se considera un riesgo identificado importante, que se añadirá a la ficha técnica de todos los productos de alprostadil (indicado para la permeabilidad del conducto arterioso) debido a las siguientes razones:

- Durante el periodo de referencia de este IPS, se notificaron 15 RAM graves de hipopotasemia, como resultado de la publicación de Alhussin et al. 2016, que es una cifra desproporcionadamente alta en comparación con los datos acumulados. El Estado miembro principal es consciente del hecho de que 6 pacientes habían requerido tratamiento adicional con furosemida; sin embargo, los 9 pacientes restantes desarrollaron hipopotasemia sin el tratamiento concomitante con furosemida.
- Se ha demostrado una relación causal entre la PGE1 y la hipopotasemia: Tolosi G et al. 2007 describieron una correlación negativa significativa entre los niveles séricos de potasio y las dosis de PGE1. Se describió la farmacodinámica que muestra una liberación de nitrógeno producida por el catabolismo de proteínas debido a la mayor necesidad de energía de los neonatos con cardiopatía congénita crítica. El balance negativo de nitrógeno promueve la secreción/excreción de potasio, que, en consecuencia, da como resultado hipopotasemia.
- Según Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 e Iyu D et al. 2011, el uso prolongado de PGE1 da como resultado importantes efectos secundarios, incluidas las alteraciones electrolíticas.
- El profesional sanitario debe conocer todos los efectos secundarios (incluida la hipopotasemia) de alprostadil, especialmente en el uso a largo plazo, pudiendo sopesar los riesgos de la perfusión a largo plazo de alprostadil frente a los posibles beneficios que se indican en la declaración corporativa de productos del TAC para alprostadil («los riesgos de la perfusión a largo plazo de alprostadil (PGE1) deben sopesarse frente a los posibles beneficios»).

El perfil de seguridad de alprostadil en la indicación «permeabilidad del conducto arterioso» se mantiene sin cambios. En general, según la evaluación del intervalo y la información de seguridad acumulativa disponible, el Estado miembro principal considera que la relación beneficio-riesgo para alprostadil sigue siendo favorable para la indicación autorizada «permeabilidad del conducto arterioso».

El PRAC considera que, según la revisión de los datos disponibles, es necesaria una actualización de la ficha técnica del producto (sección 4.8 del RCP y sección 4 del prospecto) con respecto a la hipopotasemia relacionada con el uso de alprostadil, en caso de que aún no se mencione la hipopotasemia en la sección 4.8 del RCP y en la sección 4 del prospecto de la información del producto nacional correspondiente.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para alprostadil (permeabilidad del conducto arterioso), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) alprostadil (permeabilidad del conducto arterioso) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen alprostadil (permeabilidad del conducto arterioso) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Section 4.8

Se debe(n) añadir la(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) en la sección del sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés):

Hipopotasemia

La frecuencia de la reacción adversa debe ser «**Frecuentes**»

Prospecto

4. Posibles efectos secundarios «Frecuentes»

Niveles bajos de potasio en la sangre (deficiencia de potasio)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de marzo de 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11 de mayo de 2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10 de julio de 2019