

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alprostadiili (arterioosjuha avatuse säilitamine) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Hüpokaleemiat peetakse oluliseks tuvastatud riskiks, mis lisatakse kõigi alprostadiili sisaldavate ravimite (näidustatud arterioosjuha avatuse säilitamiseks) ravimiteabesse järgmistel põhjustel.

- Käesoleva perioodilise ohutusaruande aruandeperioodil teatati 15 raskest kõrvaltoime juhust, mis tulenevad Alhussini *et al.* 2016. aasta andmete avaldamisest, mis on ebaproportsionaalselt sage võrreldes kumulatiivsete andmetega. Juhtiv liikmesriik on teadlik asjaolust, et 6 uuringus osalejat olid vajanud täiendavat furosemiidravi, kuid ülejäänud 9 uuringus osalejal tekkis hüpokaleemia ilma samaaegse furosemiidravita.
- Näidati põhjuslikku seost prostaglandiin E1 (PGE1) ja hüpokaleemia vahel: 2007. aastal kirjeldasid Tolosi, G. *et al.* olulist negatiivset seost seerumi kaaliumisisalduse ja PGE1 annuste vahel. Farmakodünaamika kirjelduses näidati lämmastiku vabanemist valkude katabolismi tagajärjel kriitilise kaasasündinud südamehaigusega vastsündinute suurenenud energiavajaduse tõttu. Negatiivne lämmastikutasakaal soodustab kaaliumi sekretsiooni/eritumist, mille tagajärjel tekib hüpokaleemia.
- Järgmiste allikate järgi (Caballero, S. *et al.*, 1998; Nadroo, A. M. *et al.*, 2000 ja Iyu, D. *et al.*, 2011) tekivad PGE1 pikaajalise kasutamise tagajärjel olulised kõrvaltoimed, sh elektrolüütide häired.
- Tervishoiutöötajad peavad teadma kõiki alprostadiili kõrvaltoimeid (sh hüpokaleemia), eriti pikaajalisel kasutamisel, et suuta kaaluda alprostadiili pikaajalise infundeerimise riske ning müügiloa hoidja koostatud alprostadiili ravimiteabes esitatud võimalikku kasulikkust („tuleb kaaluda alprostadiili (PGE1) pikaajalise infundeerimise riske ja võimalikku kasulikkust“).

Alprostadiili ohutusprofiili arterioosjuha avatuse säilitamise näidustusel ei muudeta. Kokkuvõttes on juhtiv liikmesriik ajavahemiku ja kumulatiivse perioodi kohta saadaoleva ohutusteabe hindamise põhjal seisukohal, et alprostadiili kasulikkuse ja riski suhe on lubatud näidustusel (arterioosjuha avatuse säilitamine) positiivne.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on seisukohal, et saadaolevate andmete põhjal tuleb täiendada ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja ravimi infolehe lõiku 4) infoga alprostadiili kasutamisega seotud hüpokaleemia kohta, juhul kui vastavas riiklikus ravimiteabe ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 ega ravimi infolehe lõigus 4 ei ole hüpokaleemiat veel nimetatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alprostadiili (arterioosjuha avatuse säilitamine) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et alprostadiili (arterioosjuha avatuse säilitamine) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele alprostadiili (arterioosjuha avatuse säilitamine) sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm

asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi tuleb lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d).

Hüpokaleemia

Kõrvaltoime esinemissagedus peab olema „Sage“

Pakendi infoleht

4. Võimlikud kõrvaltoimed „Sage“

Vere väike kaaliumisisaldus (kaaliumipuudus)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma 2019. aasta märtsi koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. mai 2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. juuli 2019