

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilulupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt alprostadiilia (valtimotiehyen avoimena pysyminen) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Hypokalemia katsotaan tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi, joka pitää lisätä kaikkien alprostadiilivalmisteiden (joiden käyttöaiheena on valtimotiehyen avoimena pysyminen) valmistetietoihin seuraavista syistä:

- Tämän määräaikaisen turvallisuusraportin raportointijakson aikana raportoitiin 15 hypokalemiaa koskevaa vakavaa haittavaikutusta, jotka ilmenivät julkaisusta Alhussin et al. 2016. Tämä on suhteettoman suuri määrä kumulatiivisiin tietoihin verrattuna. Johtavalla jäsenvaltiolla on tieto, että kuusi tutkittavaa oli tarvinnut lisähoitona furosemidia, mutta yhdeksälle muulle tutkittavalle oli kehittynyt hypokalemia ilman samanaikaista furosemidihoitoa.
- Prostaglandiini E1:n (PGE1) ja hypokalemian välillä osoitettiin syy-yhteys: julkaisussa Tolosi G et al. 2007 kuvattiin seerumin kaliumpitoisuuksien ja PGE1-annosten välillä merkittävä negatiivinen korrelaatio. Farmakodynaamisten ominaisuuksien kuvaus osoitti, että vastasyntyneillä, joilla on kriittinen synnynnäinen sydänsairaus, lisääntyneestä energiantarpeesta aiheutuva proteiinikatabolia vapauttaa typeä. Negatiivinen typpitasapaino edistää kaliumin poistumista soluista ja elimistöstä ja aiheuttaa siten hypokalemian.
- Julkaisujen Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 ja Iyu D et al. 2011 mukaan PGE1:n pitkäaikaiskäytöstä aiheutuu merkittäviä haittavaikutuksia, mm. elektrolyyttihäiriöitä.
- Terveystieteiden ammattilaisten pitää olla tietoisia alprostadiilin kaikista haittavaikutuksista (hypokalemia mukaan lukien), etenkin pitkäaikaiskäytössä, voidakseen arvioida pitkäkestoisen alprostadiili-infuusion riskit mahdollisiin hyötyihin nähden, kuten alprostadiilia koskevissa myyntiluvan haltijan valmistetiedoissa mainitaan ("pitkäaikaiseen alprostadiili-infuusioon liittyviä riskejä on punnittava mahdollisia hyötyjä vasten").

Alprostadiilin turvallisuusprofiili käyttöaiheessa "valtimotiehyen avoimena pysyminen" säilyy muuttumattomana. Johtava jäsenvaltio katsoi saatavissa olevien jaksokohtaisten ja kumulatiivisten turvallisuustietojen arvioinnin perusteella, että alprostadiilin hyöty-haittasuhde hyväksytyssä käyttöaiheessa "valtimotiehyen avoimena pysyminen" on edelleen suotuisa.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo saatavissa olevien tietojen tarkastelun perusteella, että valmistetietoihin (valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja pakkausselosteen kohtaan 4) on päivitettävä alprostadiilin käyttöön liittyvä hypokalemia, jos hypokalemiaa ei vielä mainita vastaavissa kansallisissa valmistetiedoissa (valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 ja pakkausselosteen kohdassa 4).

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Alprostadiilia (valtimotiehyen avoimena pysyminen) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että alprostadiilia (valtimotiehyen avoimena pysyminen) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnin piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin alprostadiilia (valtimotiehyen avoimena pysyminen) sisältäviä lääkevalmisteita

tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita ja hakijoita/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmän kohdalle:

Hypokalemia

Haittavaikutuksen esiintyvyyden pitää olla ”**Yleinen**”

Pakkausseloste

4. Mahdolliset haittavaikutukset ”Yleinen”

Veren matala kaliumpitoisuus (kaliumvaje)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11. toukokuuta 2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. heinäkuuta 2019