

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'alprostadil (maintien de la perméabilité du canal artériel), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

L'hypokaliémie est considérée comme un risque identifié important, qui doit être ajouté dans les informations produit de tous les produits à base d'alprostadil (indiqué dans le cadre du maintien de la perméabilité du canal artériel) pour les raisons suivantes :

- Au cours de la période de déclaration du PSUR, 15 EI graves d'hypokaliémie ont été rapportés à la suite de la publication d'Alhussin *et al.* 2016, ce qui est excessivement élevé par rapport aux données cumulées. Le LMS est conscient du fait que 6 sujets ont eu besoin d'un traitement par furosémide supplémentaire. Cependant, les 9 autres sujets ont développé une hypokaliémie sans traitement concomitant par furosémide.
- Le lien de causalité entre le PGE1 et l'hypokaliémie a été démontré : une corrélation négative significative entre les taux de potassium sérique et les doses de PGE1 a été décrite par Tolosi G *et al.* 2007. La pharmacodynamique a été décrite, indiquant une libération d'azote provoquée par le catabolisme des protéines en raison des besoins énergétiques accrus des nouveau-nés présentant des anomalies cardiaques congénitales. Le bilan azoté négatif favorise la sécrétion/excrétion de potassium, ce qui entraîne une hypokaliémie.
- Selon Caballero S *et al.* 1998, Nadroo AM *et al.* 2000, et Iyu D *et al.* 2011, l'utilisation prolongée de PGE1 entraîne des effets secondaires importants, y compris des troubles électrolytiques.
- Le professionnel de la santé doit avoir connaissance de tous les effets secondaires (y compris l'hypokaliémie) de l'alprostadil, en particulier lors d'une utilisation à long terme, et doit être en mesure d'évaluer les risques d'une perfusion à long terme d'alprostadil par rapport aux bénéfices potentiels, comme indiqué dans la déclaration produit des titulaires d'AMM d'alprostadil (« les risques d'une perfusion à long terme d'alprostadil (PGE1) doivent être soupesés en regard des bénéfices potentiels »).

Le profil de sécurité de l'alprostadil dans l'indication « maintien de la perméabilité du canal artériel » demeure inchangé. Globalement, sur la base de l'évaluation de l'intervalle et des informations cumulées disponibles sur la sécurité, le LMS considère que le rapport bénéfice/risque pour l'alprostadil demeure favorable pour l'indication autorisée « maintien de la perméabilité du canal artériel ».

Le PRAC considère que, sur la base de l'examen des données disponibles, une mise à jour des informations sur le produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) est nécessaire concernant l'hypokaliémie associée à l'utilisation d'alprostadil, si l'hypokaliémie n'est pas encore mentionnée dans la rubrique 4.8 du RCP et la rubrique 4 de la notice des informations nationales produit correspondantes.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'alprostadil (maintien de la perméabilité du canal artériel), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'alprostadil (maintien de la perméabilité du canal artériel) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'alprostadil (maintien de la perméabilité du canal artériel) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'E à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la SOC :

Hypokaliémie

La fréquence de l'effet indésirable doit être « **Fréquent** »

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ? « Fréquent »

Faible taux de potassium dans le sang (carence en potassium)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de mars 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	11 mai 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10 juillet 2019