

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alprostadil (otvoreni arterijski duktus), znanstveni zaključci su sljedeći:

Hipokalijemija se smatra važnim prepoznatim rizikom koji će biti uvršten u informacije o lijeku svih lijekova koji sadrže alprostadil (indiciran za otvoreni arterijski duktus) zbog sljedećih razloga:

- U ovom izvještajnom razdoblju za PSUR prijavljeno je 15 ozbiljnih nuspojava hipokalijemije, koje proizlaze iz publikacije autora Alhussina i sur. 2016., što je neproporcionalno velik broj u usporedbi s kumulativnim podacima. Vodeća zemlja članica (engl. *lead member state*, LMS) je svjesna činjenice da je 6 ispitanika trebalo dodatnu terapiju furosemidom; međutim, preostalih 9 ispitanika razvilo je hipokalijemiju bez istodobne primjene furosevida.
- Prikazana je uzročna povezanost između PGE1 i hipokalijemije: u svojoj su publikaciji autori Tolosi G i sur. 2007. opisali značajnu negativnu korelaciju između razina kalija u serumu i doziranja PGE1. Opisana je farmakodinamika koja pokazuje oslobađanje dušika uzrokovano proteinskim katabolizmom zbog povećane potrebe za energijom u novorođenčadi s kritičnom prirođenom srčanom greškom. Negativna ravnoteža dušika potiče sekreciju/ekskreciju kalija što naposljetku dovodi do hipokalijemije.
- Prema publikacijama autora Caballero S i sur. 1998., Nadroo AM i sur. 2000. i Iyu D i sur. 2011. produljena primjena PGE1 dovodi do važnih nuspojava, uključujući poremećaje ravnoteže elektrolita.
- Zdravstveni radnik treba biti svjestan svih nuspojava alprostadila (uključujući hipokalijemiju), osobito kod dugoročne primjene, kako bi mogao odvagnuti rizike dugoročne infuzije alprostadila i moguće koristi, kako je navedeno u korporativnoj izjavi o lijeku za alprostadil nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet („potrebno je odvagnuti rizike dugoročne infuzije alprostadila (PGE1) i moguće koristi“).

Sigurnosni profil alprostadila u indikaciji „otvoreni arterijski duktus“ ostaje nepromijenjen. Ukupno gledano, na temelju ocjene intervala i dostupnih kumulativnih informacija o sigurnosti lijeka, LMS smatra da omjer koristi i rizika za alprostadil ostaje povoljan za odobrenu indikaciju „otvoreni arterijski duktus“.

Na temelju pregleda dostupnih podataka PRAC smatra da je potrebno ažurirati informacije o lijeku (dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dio 4 upute o lijeku), s obzirom da je hipokalijemija povezana s primjenom alprostadila, ako hipokalijemija još nije navedena u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijelu 4 upute o lijeku odgovarajućih nacionalnih informacija o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alprostadil (otvoreni arterijski duktus), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) alprostadil (otvoreni arterijski duktus) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže alprostadil (otvoreni arterijski duktus) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava:

Hipokalijemija

Učestalost nuspojave treba biti „Često“

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave „Često“

Niske razine kalija u krvi (manjak kalija)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. svibnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	10. srpnja 2019.