

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az alprostadilra (ductus arteriosus átjárhatósága) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A hypokalaemia fontos azonosított kockázatnak tekinthető, amelyet az alábbi okok miatt hozzá kell adni az összes alprostadil-készítmény (amelyeknek javallata a ductus arteriosus átjárhatóságának biztosítása) kísérőirataihoz:

- Ebben a PSUR jelentési időszakban 15 hypokalaemia esetet jelentettek súlyos nemkívánatos gyógyszerhatásként Alhussin és munkatársai 2016-os publikációja alapján, ami aránytalanul magas a kumulatív adatokhoz képest. Az LMS tisztában van a ténnyel, hogy 6 betegnél kiegészítő furoszemid-kezelést alkalmaztak; azonban a többi 9 főnél furoszemid párhuzamos alkalmazása nélkül jelentkezett a hypokalaemia.
- Kimutatták a PGE1 és a hypokalaemia közötti ok-okozati összefüggést: szignifikáns fordított arányt írtak le a szérumkáliumszint és a PGE1 adagja között Tolosi G és munkatársai 2007-ben. A farmakodinamika leírásakor az életveszélyes veleszületett szívbetegséggel (Critical congenital heart disease, CCHD) világra jött újszülöttek fokozott energiaszükséglete miatti proteinlebontásból származó nitrogénfelszabadulást mutattak ki. A negatív nitrogénegyensúly elősegíti a kálium szekrécióját/exkrécióját, ami következményes hypokalaemiát okoz.
- Caballero S és munkatársai (1998), Nadroo AM és munkatársai (2000), valamint Iyu D és munkatársai (2011) szerint a PGE1 tartós alkalmazása jelentős mellékhatásokkal, köztük elektrolitzavarokkal jár.
- Az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük az alprostadil összes mellékhatásával (köztük a hypokalaemiával is), különösen hosszú távú használat esetén, hogy mérlegelni tudják a hosszú távú alprostadil-infúziók kockázatait a lehetséges előnyökkel szemben, amint a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alprostadil-készítményekre vonatkozóan kijelenti („a hosszú távú alprostadil-infúziós (PGE1) kezelés kockázatait mérlegelni kell a lehetséges előnyökkel szemben”).

Az alprostadil biztonságossági profilja a „ductus arteriosus átjárhatósága” javallatban változatlan marad. Összesítve, az időintervallum és az elérhető kumulatív biztonságossági információk értékelése alapján az LMS úgy gondolja, az alprostadil előny-kockázat aránya kedvező marad a „ductus arteriosus átjárhatósága” javallatban.

A PRAC úgy határozott, hogy az elérhető adatok áttekintése alapján frissíteni kell a kísérőiratokat (az alkalmazási előírás 4.8 pontját és a betegájékoztató 4. pontját) az alprostadil alkalmazásával összefüggő hypokalaemiára vonatkozóan, amennyiben a hypokalaemiát még nem tüntették fel az alkalmazási előírás 4.8 pontjában és a betegájékoztató 4. pontjában az adott tagállam kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az alprostadilra (ductus arteriosus átjárhatósága) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az alprostadil (ductus arteriosus átjárhatósága) hatóanyago(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, alprostadilt

(ductus arteriosus átjárhatósága) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

4.8 pont

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell feltüntetni a szervrendszerosztály alatt:

Hypokalaemia

A mellékhatás megadandó gyakorisága: „**Gyakori**”

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások, „Gyakori”

Alacsony káliumszint a vérben (káliumhiány)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. márciusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. május 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. július 10.