

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per alprostadil (pervietà del dotto arterioso), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

L'ipokaliemia è considerata un importante rischio identificato e deve essere aggiunta alle informazioni sul medicinale di tutti i prodotti a base di alprostadil (indicato per la pervietà del dotto arterioso) per i seguenti motivi:

- Nel periodo di riferimento degli PSUR, sono state riportate 15 reazioni avverse gravi di ipokaliemia, risultanti dalla pubblicazione di Alhussin et al. 2016. Tale dato è sproporzionalmente elevato rispetto ai dati cumulativi. Il Lead Member State (LMS) è consapevole del fatto che 6 soggetti avevano necessitato di terapia aggiuntiva con furosemide; tuttavia, i restanti 9 soggetti hanno sviluppato ipokaliemia senza assunzione concomitante di furosemide.
- È stata dimostrata una relazione causale tra PGE1 e ipokaliemia: una significativa correlazione negativa tra i livelli sierici di potassio e i dosaggi di PGE1 è stata descritta da Tolosi G et al. 2007. La farmacodinamica descritta mostra un rilascio di azoto causato dal catabolismo proteico dovuto all'aumento del fabbisogno energetico in neonati affetti da CCHD. Il bilancio negativo dell'azoto promuove la secrezione/l'escrezione di potassio, provocando di conseguenza ipokaliemia.
- Secondo Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 e Iyu D et al. 2011, l'uso prolungato di PGE1 determina importanti effetti indesiderati inclusi i disturbi elettrolitici.
- L'operatore sanitario deve essere a conoscenza di tutti gli effetti indesiderati (compresa l'ipokaliemia) di alprostadil, specialmente nell'uso a lungo termine, per poter valutare i rischi dell'infusione a lungo termine di alprostadil e confrontarli con i possibili benefici come indicato nella dichiarazione del prodotto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per alprostadil ("i rischi di una infusione a lungo termine di alprostadil (PGE1) devono essere confrontati con i possibili benefici").

Il profilo di sicurezza di alprostadil nell'indicazione "pervietà del dotto arterioso" rimane invariato. Complessivamente, sulla base della valutazione delle informazioni sulla sicurezza disponibili relative al periodo specifico e cumulative, l'LMS ritiene che il rapporto beneficio/rischio per alprostadil rimanga favorevole per l'indicazione autorizzata "pervietà del dotto arterioso".

Il PRAC ritiene che, sulla base della revisione dei dati disponibili, sia necessario un aggiornamento delle informazioni sul medicinale (paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafo 4 del Foglio illustrativo) riguardo all'ipokaliemia associata all'uso di alprostadil, nel caso in cui l'ipokaliemia non sia già menzionata nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel paragrafo 4 del Foglio illustrativo delle rispettive informazioni sul medicinale nazionali. Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su alprostadil (pervietà del dotto arterioso) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti alprostadil (pervietà del dotto arterioso) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti alprostadil (pervietà del dotto arterioso) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i

richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8

La reazione avversa seguente deve essere aggiunta alla classificazione per organi e sistemi:

Ipokaliemia

La frequenza della reazione avversa deve essere “**Comune**”

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati con frequenza “Comune”

Bassi livelli di potassio nel sangue (carenza di potassio)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 maggio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 luglio 2019