

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par alprostadila (atvērta arteriālā vada indikācijai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Hipokaliēmija tiek uzskatīta par svarīgu identificētu risku, kas ir jāiekļauj visu alprostadila zāļu informācijas materiālos (atvērta arteriālā vada indikācijai) tālākminēto iemeslu dēļ:

- Šajā PADZ ziņošanas periodā tika ziņots par 15 hipokaliēmijas gadījumiem, kas bija nopietna nevēlama blakusparādība, (dati iegūti no *Alhussin* u.c. 2016. gada publikācijas) un tas ir neproporcionāli liels rādītājs, salīdzinot ar kumulatīviem datiem. Vadošā dalībvalsts apzinās, ka 6 pētāmajām personām bija nepieciešama papildu furosemīda terapija, tomēr atlikušajām 9 pētāmajām personām radās hipokaliēmija, vienlaikus nelietojot furosemīdu.
- Tika uzrādīta cēloniskā saistība starp PGE1 un hipokaliēmiju: nozīmīgu negatīvo korelāciju starp kālija līmeni serumā un PGE1 devu ir aprakstījis *Tolosi G* u.c. 2007. gadā. Tika aprakstīta farmakodinamika, apliecinot slāpekļa izdalīšanos, notiekot proteīnu katabolismam, ko izraisīja palielināts enerģijas pieprasījums jaundzimušajiem ar kritisku iedzimtu sirds slimību. Negatīvais slāpekļa līdzsvars veicina kālija sekrēciju/ekskrēciju, kas rezultējas hipokaliēmijā.
- Saskaņā ar *Caballero S* u.c. 1998. gadā, *Nadroo AM* u.c. 2000. gadā un *Iyu D* u.c. 2011. gadā ilgstoša PGE1 lietošana izraisa nozīmīgas blakusparādības, ieskaitot elektrolītu traucējumus.
- Veselības aprūpes speciālistiem ir jāapzinās visas alprostadila blakusparādības (ieskaitot hipokaliēmiju), it īpaši to lietojot ilgtermiņā, un jāspēj izvērtēt alprostadila ilgtermiņa infūzijas riskus pretstatā iespējamām ieguvumiem, kā norādīts RAĪ korporatīvajā paziņojumā par alprostadilu (“alprostadila (PGE1) ilgtermiņa infūzijas riski ir jāizvērtē salīdzinājumā ar iespējamām ieguvumiem”).

Alprostadila drošuma profils indikācijai “atvērta arteriālais vads” paliek nemainīgs. Vispārīgi, pamatojoties uz intervāla un pieejamās drošuma informācijas izvērtējumu, vadošā dalībvalsts uzskata, ka alprostadila ieguvuma un riska attiecība paliek labvēlīga licencētajai indikācijai “atvērta arteriālais vads”.

PRAC uzskata, ka, pamatojoties uz pieejamiem datiem, ir nepieciešams atjaunināt zāļu informāciju (zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu un lietošanas instrukcijas 4. punktu) par hipokaliēmiju, kas saistīta ar alprostadila lietošanu, ja atbilstošajos nacionālajos zāļu informācijas materiālos hipokaliēmija vēl nav pieminēta zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par alprostadila (atvērta arteriālā vada indikācijai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu alprostadilu (atvērta arteriālā vada indikācijai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur alprostadilu (atvērta arteriālā vada indikācijai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā ir jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Hipokaliēmija

Nevēlamās blakusparādības biežumam ir jābūt “**Bieži**”

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības “Bieži”

Zems kālija līmenis asinīs (kālija trūkums organismā)

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2019. gada 11. maijs
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 10. jūlijs