

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal alprostadil (patenza tad-ductus arteriosus), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Ipokalemija hija meqjusa bħala riskju identifikat importanti, li għandu jżidded mal-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha ta' alprostadil (indikati għal patenza tad-ductus arteriosus) minhabba r-raġunijiet li ġejjin:

- F'dan il-perjodu ta' rappurtar tal-PSUR, ġew irrappurtati 15-il ADR (*Adverse Drug Reaction* – Reazzjoni Avversa għall-Medicina) serja ta' ipokalemija, li rrizultaw mill-pubblikazzjoni minn Alhussin et al. 2016, li huwa ammont sproporzjonalment għoli meta mqabbel mad-data kumulattiva. L-LMS huwa konxju mill-fatt li 6 individwi kellhom bżonn ta' terapija addizzjonali b'furosemide; madankollu, id-9 individwi li kien fadal żviluppaw ipokalemija minghajr furosemide fl-istess hin.
- Intweriet relazzjoni kawżali bejn PGE1 u ipokalemija: korrelazzjoni negattiva sinifikanti bejn il-livelli ta' potassium fis-seru u dożaġġi ta' PGE1 ġiet deskritta minn Tolosi G et al. 2007. Il-farmokodinamiċi ġew deskritti bħala li juru rilaxx ta' nitroġenu kkawżat minn kataboliżmu tal-proteina minhabba ż-żieda fil-bżonn ta' enerġija ta' trabi tat-twelid b'CCHD (*Critical Congenital Heart Disease* – Marda Kongenitali tal-Qalb Kritika). Il-bilanċ negattiv tan-nitroġenu jippromwovi tnixxija/eliminazzjoni tal-potassium, li konsegwentement tirriżulta f'ipokalemija.
- Skont Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000, u Iyu D et al. 2011 użu fit-tul ta' PGE1 jirriżulta f'effetti sekondarji importanti inklużi disturbi fl-elettroliti.
- Il-professjonista tal-kura tas-saħha għandu jkun konxju ta' kull effett sekondarju (inkluż ipokalemija) ta' alprostadil, speċjalment f'użu fit-tul, biex ikun jista' jwieżen ir-riskji ta' infużjoni fit-tul ta' alprostadil kontra l-benefiċċji possibbli kif iddikjarati fl-istqarrija tal-prodott korporattiva tal-MAH għal alprostadil ("ir-riskji tal-infużjoni fit-tul ta' alprostadil (PGE1) għandhom jiġu ppeżati kontra l-benefiċċji possibbli").

Il-profil tas-sigurtà ta' alprostadil fl-indikazzjoni "patenza tad-ductus arteriosus" jibqa' mhux mibdul. B'mod globali, abbażi tal-valutazzjoni tal-intervall u tal-informazzjoni dwar is-sigurtà kumulattiva disponibbli, l-LMS jikkunsidra li l-proporzjon tal-benefiċċji u r-riskji għal alprostadil jibqa' favorevoli għall-indikazzjoni liċenzjata "patenza tad-ductus arteriosus".

Il-PRAC jikkunsidra li abbażi tar-reviżjoni tad-data disponibbli, huwa mehtieg aġġornament tal-Informazzjoni tal-Prodott (sezzjoni 4.8 tas-SmPC u sezzjoni 4 tal-PL) rigward ipokalemija assoċjata mal-użu ta' alprostadil, f'każ li ipokalemija tkun għadha mhux imsemmija fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC u fis-sezzjoni 4 tal-PL tal-informazzjoni dwar il-prodott nazzjonali rispettiva.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal alprostadil (patenza tad-ductus arteriosus) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom alprostadil (patenza tad-ductus arteriosus) mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom alprostadil (patenza tad-ductus arteriosus) huma awtorizzati

attwalment fl-UE jew huma suggetti ghal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(għandhom) tiżdied(jiżdiedu) taħt is-SOC:

Ipokalemija

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa għandha tkun “**Komuni**”

Fuljett ta' Tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli “Komuni”

Livelli baxxi ta' potassium fid-demm (defiċjenza tal-potassium)

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Marzu 2019
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta' Mejju 2019
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	10 ta' Lulju 2019