

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor alprostadil (openhouden van de ductus arteriosus), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Hypokaliëmie wordt beschouwd als een belangrijk geïdentificeerd risico en zal worden toegevoegd aan de productinformatie van alle producten met alprostadil (geïndiceerd voor het openhouden van de ductus arteriosus) omwille van de volgende redenen:

- Tijdens deze PSUR-rapportageperiode werden er 15 ernstige bijwerkingen van hypokaliëmie gemeld. Deze kwamen voort uit de publicatie van Alhussin et al. (2016) waar deze bevinding disproportioneel hoog was in vergelijking met de cumulatieve gegevens. De LMS is op de hoogte van het feit dat 6 proefpersonen bijkomende behandeling met furosemide nodig hadden. De overige 9 proefpersonen ontwikkelden echter hypokaliëmie zonder concomitante furosemide.
- Er werd een causaal verband tussen PGE1 en hypokaliëmie aangetoond: Tolosi G et al. (2007) beschreven een significante negatieve correlatie tussen de serumkaliumspiegel en de PGE1-doses. De farmacodynamiek werd beschreven en wees op een afgifte van stikstof veroorzaakt door eitwitkatabolisme door de verhoogde energiebehoefte van neonaten met CCHD. De negatieve stikstofbalans bevordert de secretie/excretie van kalium, wat uiteindelijk resulteert in hypokaliëmie.
- Volgens Caballero S et al. (1998), Nadroo AM et al. (2000) en Iyu D et al. (2011) resulteert langdurig gebruik van PGE1 in significante bijwerkingen, waaronder verstoringen in de elektrolytenbalans.
- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dient op de hoogte te zijn van alle bijwerkingen (waaronder hypokaliëmie) van alprostadil, in het bijzonder bij langdurig gebruik, zodat hij/zij de risico's van infusie van alprostadil op lange termijn kan afwegen tegen de mogelijke voordelen zoals vermeld in de productverklaring over alprostadil van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ('de risico's van infusie van alprostadil (PGE1) op lange termijn moeten worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen').

Het veiligheidsprofiel van alprostadil voor de indicatie 'openhouden van de ductus arteriosus' blijft ongewijzigd. Al met al en op basis van de beoordeling van de beschikbare tussentijdse en cumulatieve veiligheidsinformatie beschouwt de LMS dat baten-risicoverhouding van alprostadil gunstig blijft voor de goedgekeurde indicatie van het 'openhouden van de ductus arteriosus'.

Het PRAC beschouwt dat er op basis van de controle van beschikbare gegevens een update van de productinformatie (rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters) vereist is over hypokaliëmie bij gebruik van alprostadil, in het geval hypokaliëmie nog niet wordt vermeld in rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiters van de respectievelijke nationale productinformatie.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor alprostadil (openhouden van de ductus arteriosus) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) alprostadil (openhouden van de ductus arteriosus) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die alprostadil (openhouden van de ductus arteriosus) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h) .

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd aan de lijst met bijwerkingen:

Hypokaliëmie

De frequentie van de bijwerking moet '**Vaak**' zijn.

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen 'Vaak'

Lage kaliumspiegel in het bloed (kaliumdeficiëntie)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 mei 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 juli 2019