

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for alprostadil (åpning av ductus arteriosus) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Hypokalemi anses som en viktig identifisert risiko som må legges til i produktinformasjonen for alle alprostadilprodukter (indisert for åpning av ductus arteriosus) av følgende grunner:

- I perioden for denne periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) ble det, basert på en publisering av Alhussin et al 2016, rapportert om 15 tilfeller av den alvorlige bivirkningen hypokalemi, noe som er uforholdsmessig høyt sammenlignet med kumulative data. LMS er klar over det faktum at 6 forsøkspersoner trengte ytterligere furosemidbehandling, mens de gjenværende 9 forsøkspersonene utviklet hypokalemi uten samtidig behandling med furosemid.
- Årsakssammenhengen mellom PGE1 og hypokalemi har vist: En signifikant negativ korrelasjon mellom serumkaliumnivåer og PGE1-doser ble beskrevet av Tolosi G et al. 2007. Det ble beskrevet at farmakodynamikken viste en frigivelse av nitrogen forårsaket av proteinkatabolisme på grunn av det økte energibehovet til nyfødte med CCHD. Den negative nitrogenbalansen fremmer kaliumsekresjon/-ekskresjon, noe som resulterer i hypokalemi.
- I henhold til Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 og Iyu D et al. 2011 fører langvarig bruk av PGE1 til viktige bivirkninger, inkludert elektrolyttforstyrrelser.
- Helsepersonell må være klar over alle bivirkningene (inkludert hypokalemi) av alprostadil, spesielt ved langtidsbruk, og være i stand til å veie risikoer ved infusjon over lengre tid av alprostadil opp mot den mulige nytteverdien som beskrevet i innehaveren av markedsføringstillatelsens kommersielle preparatomtale for alprostadil («risikoene ved infusjon av alprostadil (PGE1) over lengre tid bør veies opp mot den mulige nytteverdien»).

Sikkerhetsprofilen til alprostadil ved indikasjonen «åpning av ductus arteriosus» forblir uendret. Totalt sett, basert på vurderingen av den intervallrelaterte og kumulative sikkerhetsinformasjonen som er tilgjengelig, mener LMS at nytte-/risikoforholdet for alprostadil fortsetter å være gunstig for den lisensierte indikasjonen «åpning av ductus arteriosus».

PRAC mener at produktinformasjonen (pkt. 4.8 i preparatomtalen og avsnitt 4 i pakningsvedlegget), basert på gjennomgangen av tilgjengelige data, må oppdateres i forbindelse med hypokalemi knyttet til bruk av alprostadil hvis hypokalemi ikke ennå er nevnt i pkt. 4.8 i preparatomtalen og avsnitt 4 i pakningsvedlegget i den respektive nasjonale produktinformasjonen. CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for alprostadil (åpning av ductus arteriosus) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder alprostadil (åpning av ductus arteriosus) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder alprostadil (åpning av ductus arteriosus) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i

EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til under organklasser systemet:

Hypokalemi

Frekvensen av denne bivirkningen skal være «**Vanlige**»

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger, «vanlige»

Lave nivåer av kalium i blodet (kaliummangel)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Mars 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. mai 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. juli 2019