

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących alprostadyłu (stosowanego w celu utrzymania drożności przewodu tętniczego), wnioski naukowe są następujące:

Jednym z istotnych zidentyfikowanych zagrożeń jest hipokaliemia, którą należy dodać do druków informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających alprostadył (wskazany do stosowania w celu utrzymania drożności przewodu tętniczego) z następujących powodów:

- W okresie sprawozdawczym tego PSUR zgłoszono 15 przypadków hipokaliemii o charakterystyce ciężkiego działania niepożądanego. Doniesienia o tym przedstawiono w publikacji autorstwa Alhussina i wsp. w 2016 r. Liczba ta jest nieproporcjonalnie duża w porównaniu z danymi zbiorczymi. Kraj wiodący procedurę (LMS) jest świadomy faktu, że 6 pacjentów otrzymywało dodatkowe leczenie furosemidem; jednak 9 pozostałych pacjentów, u których wystąpiła hipokaliemia, nie otrzymywało jednocześnie furosemidu.
- Wykazano związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem prostaglandyny E1 (PGE1) a hipokaliemią: istotną korelację ujemną między stężeniem potasu w surowicy a podawaniem PGE1 przedstawili Tolosi G i wsp. w 2007 r. Opisano w niej farmakodynamikę, gdzie w wyniku katabolizmu białek ze względu na zwiększone zapotrzebowanie energetyczne noworodków z krytyczną wrodzoną wadą serca (CCHD, ang. *critical congenital heart defects*) uwalniany jest azot. Ujemny bilans azotowy sprzyja wydzielaniu (wydalaniu) potasu, co w konsekwencji prowadzi do hipokaliemii.
- Zgodnie z doniesieniami opisanymi przez Caballero S i wsp. w 1998 r., Nadroo AM i wsp. w 2000 r. oraz Iyu D i wsp. w 2011 r. długotrwałe stosowanie PGE1 powoduje istotne działania niepożądane, w tym zaburzenia elektrolitowe.
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny być świadome wszystkich działań niepożądanych alprostadyłu (w tym hipokaliemii), zwłaszcza podczas jego długotrwałego stosowania. Osoby te powinny też być w stanie prawidłowo ocenić stosunek ryzyka wynikającego z długotrwałej infuzji alprostadyłu do możliwych korzyści, jak podano w oświadczeniu podmiotu odpowiedzialnego dotyczącym tego produktu [„należy prawidłowo ocenić stosunek ryzyka wynikającego z długotrwałej infuzji alprostadyłu (PGE1) do możliwych korzyści”].

Profil bezpieczeństwa alprostadyłu we wskazaniu określonym jako „utrzymanie drożności przewodu tętniczego” pozostaje niezmienny. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie oceny dostępnych informacji z przeglądów okresowych oraz danych zbiorczych dotyczących bezpieczeństwa, LMS uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla alprostadyłu pozostaje korzystny dla zarejestrowanego wskazania określonego jako „utrzymanie drożności przewodu tętniczego”.

Komitet PRAC uważa, że na podstawie przeglądu dostępnych danych należy zaktualizować druki informacyjne produktów leczniczych (punkt 4.8 ChPL i punkt 4 ulotki) dotyczące hipokaliemii występującej w związku ze stosowaniem alprostadyłu, w przypadku gdy hipokaliemia nie została jeszcze wymieniona w punkcie 4.8 ChPL oraz w punkcie 4 ulotki odpowiednich druków informacyjnych produktów leczniczych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących alprostadyłu (stosowanego w celu utrzymania drożności przewodu tętniczego) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka

stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną alprostadył (stosowany w celu utrzymania drożności przewodu tętniczego) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające alprostadył (stosowany w celu utrzymania drożności przewodu tętniczego) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.8

Należy dodać następujące działania niepożądane w klasyfikacji układów i narządów:

Hipokaliemia

Częstość występowania tego działania niepożądanego należy określić jako: „**Często**”

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane „Często”

Małe stężenie potasu we krwi (niedobór potasu)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. maja 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10. lipca 2019 r.