

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o alprostadilo (persistência do canal arterial), as conclusões científicas são as seguintes:

A hipocaliemia é considerada um importante risco identificado, que deve ser adicionado à informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm alprostadilo (indicado para persistência do canal arterial) devido às seguintes razões:

- Neste período de notificação do RPS, foram notificadas 15 RAMs graves de hipocaliemia, resultantes da publicação de Alhussin *et al.* 2016, o que é desproporcionalmente elevado comparativamente aos dados cumulativos. O Estado-Membro de Referência está ciente do facto de que 6 participantes necessitaram de terapêutica adicional com furosemida. No entanto, os restantes 9 participantes desenvolveram hipocaliemia sem administração concomitante de furosemida.
- Foi demonstrada uma relação causal entre a PGE1 e a hipocaliemia: Tolosi G *et al.* 2007 descreveu uma correlação negativa significativa entre os níveis séricos de potássio e as doses de PGE1. A farmacodinâmica foi descrita como tendo apresentado uma libertação de azoto causada pelo catabolismo proteico devido ao aumento da necessidade de energia dos neonatos com cardiopatia congénita crítica (CCHD). O equilíbrio negativo de azoto promove a secreção/excreção de potássio, o que consequentemente resulta em hipocaliemia.
- De acordo com Caballero S *et al.* 1998, Nadroo AM *et al.* 2000 e Iyu D *et al.* 2011, a utilização prolongada de PGE1 resulta em efeitos secundários significativos, incluindo distúrbios eletrolíticos.
- Os profissionais de saúde devem estar cientes de todos os efeitos secundários (incluindo a hipocaliemia) do alprostadilo, especialmente durante a utilização de longa duração, sendo capazes de ponderar os riscos da perfusão prolongada de alprostadilo comparativamente aos possíveis benefícios, tal como indicado na declaração corporativa do titular da AIM do alprostadilo (“os riscos da perfusão prolongada de alprostadilo (PGE1) devem ser ponderados comparativamente aos possíveis benefícios”).

O perfil de segurança do alprostadilo na indicação “persistência do ducto arterial” permanece inalterado. No geral, com base na avaliação das informações de segurança cumulativas e do intervalo disponíveis, o Estado-Membro de Referência considera que a relação benefício-risco do alprostadilo permanece favorável para a indicação aprovada “persistência do ducto arterial”.

O PRAC considera que, com base na revisão dos dados disponíveis, é necessária uma atualização da informação do medicamento (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) relativamente à hipocaliemia associada à utilização do alprostadilo, caso a hipocaliemia ainda não esteja mencionada na secção 4.8 do RCM e na secção 4 do FI das respetivas informações nacionais sobre o medicamento.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a alprostadilo (persistência do ducto arterial), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) alprostadilo (persistência do ducto arterial) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm alprostadilo (persistência do ducto arterial) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de

procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas às classes de sistemas de órgãos (SOC):

Hipocaliemia

A frequência da reação adversa deve ser “**Frequente**”

Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis “Frequentes”

Níveis baixos de potássio no sangue (deficiência de potássio)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de março de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de maio de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de julho de 2019