

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru alprostadil (persistența canalului arterial), concluziile științifice sunt următoarele:

Hipokaliemia este considerată un risc identificat important, care va fi adăugat în informațiile referitoare la medicament pentru toate medicamentele pe bază de alprostadil (indicat pentru persistența canalului arterial), din următoarele motive:

- În această perioadă de raportare RPAS, au fost raportate 15 reacții adverse (RA) grave de hipokaliemie conform publicației lui Alhussin și colab. 2016, ceea ce reprezintă un număr disproporționat de mare comparativ cu datele cumulative. LMS are la cunoștință faptul că 6 subiecți au necesitat tratament suplimentar cu furosemidă; cu toate acestea, restul de 9 subiecți au dezvoltat hipokaliemie în absența tratamentului concomitent cu furosemidă.
- Relația cauzală între PGE1 și hipokaliemie a fost demonstrată: o corelație negativă semnificativă între concentrațiile serice de potasiu și dozele de PGE1 a fost descrisă de Tolosi G și colab. 2007. Farmacodinamica a fost descrisă, evidențiindu-se o eliberare de azot cauzată de catabolizarea proteică pe seama necesarului energetic crescut al nou-născuților cu boală cardiacă congenitală critică (BCCC). Balanța de azot negativă promovează secreția/excreția de potasiu, ceea ce duce, în consecință, la hipokaliemie.
- Conform Caballero S și colab. 1998, Nadroo AM și colab. 2000 și Iyu D și colab. 2011, utilizarea prelungită de PGE1 determină reacții adverse importante, inclusiv dezechilibre electrolitice.
- Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia la cunoștință toate reacțiile adverse la alprostadil (inclusiv hipokaliemia), în special în cazul utilizării de lungă durată, putând să aprecieze riscurile administrării perfuzabile pe termen lung de alprostadil comparativ cu beneficiile posibile, astfel cum se menționează în declarația corporativă a DAPP referitoare la medicament pentru alprostadil („riscurile administrării perfuzabile pe termen lung de alprostadil [PGE1] trebuie apreciate comparativ cu beneficiile posibile”).

Profilul de siguranță al alprostadilului în indicația „persistența canalului arterial” rămâne neschimbat. În general, pe baza evaluării informațiilor de siguranță disponibile pentru intervalul de evaluare și cumulat, LMS consideră că raportul beneficiu-risc pentru alprostadil rămâne favorabil pentru indicația autorizată „persistența canalului arterial”.

PRAC consideră că, pe baza evaluării datelor disponibile, este necesară o actualizare a informațiilor referitoare la medicament (pct. 4.8 al RCP și pct. 4 al Prospectului), cu privire la hipokaliemia asociată cu utilizarea de alprostadil, în cazul în care hipokaliemia nu este încă menționată la pct. 4.8 al RCP și pct. 4 al Prospectului pentru informațiile referitoare la medicament respective, aplicabile la nivel național.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alprostadil (persistența canalului arterial), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin alprostadil (persistența canalului arterial) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt

autorizate în UE și alte medicamente care conțin alprostadiol (persistența canalului arterial) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.8

Următoarea(e) reacție(ii) adversă(e) trebuie adăugată(e) la clasificarea pe aparate, sisteme și organe:

Hipokaliemie

Frecvența reacției adverse trebuie să fie „**Frecvente**”

Prospect

4. Reacții adverse posibile, „Frecvente”

Concentrații scăzute de potasiu în sânge (deficit de potasiu)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh – martie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 mai 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 iulie 2019