

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za alprostadil (prehodnost arterioznega duktusa) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Hipokaliemija velja za pomembno prepoznano tveganje, ki ga je treba dodati informacijam o zdravilu pri vseh zdravilih, ki vsebujejo alprostadil (indiciranih za prehodnost arterioznega duktusa), iz naslednjih razlogov:

- V tem obdobju poročanja PSUR so poročali o 15 resnih neželenih učinkih, ki izhajajo iz objave Althussina idr. leta 2016, kar je nesorazmerno veliko glede na kumulativne podatke. Vodilna država članica je seznanjena s tem, da je 6 preskušancev potrebovalo dodatno zdravljenje s furosemidom; pri preostalih 9 preskušancih pa se je hipokaliemija pojavila brez sočasnega dajanja furosemda.
- Dokazali so vzročno povezavo med PGE1 in hipokaliemijo: Tolosi G. idr. so leta 2007 opisali pomembno negativno korelacijo med serumskimi ravni kalija in odmerki PGE1. Opisali so farmakodinamiko, ki je pokazala sproščanje dušika pri razgradnji beljakovin zaradi zvečanih energijskih potreb novorojenčkov s kritično prirojeno boleznijo srca. Negativna dušikova bilanca spodbuja sekrecijo/izločanje kalija, kar posledično privede do hipokaliemije.
- Skladno z objavami Caballero S. idr., 1998, Nadroo AM idr., 2000, in Iyu D idr., 2011, podaljšana uporaba PGE1 povzroči pomembne neželene učinke, vključno z motnjami ravnovesja elektrolitov.
- Zdravstveni delavci morajo poznati vse neželene učinke (vključno s hipokaliemijo) alprostadila, zlasti pri dolgotrajni uporabi, pri čemer morajo pretehtati tveganja ob dolgotrajni infuziji alprostadila v primerjavi z možnimi koristmi, kot so navedene v korporativni izjavi za alprostadil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ("tveganja ob dolgotrajni infuziji alprostadila (PGE1) je treba pretehtati v razmerju do možnih koristi").

Varnostni profil alprostadila pri indikaciji "prehodnost arterioznega duktusa" ostaja nespremenjen. Vodilna država članica na podlagi ocene razpoložljivih obdobjnih in kumulativnih podatkov o varnosti ocenjuje, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem pri alprostadilu za odobreno indikacijo "prehodnost arterioznega duktusa" ugodno.

Odbor PRAC ocenjuje, da je na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov treba posodobiti informacije o zdravilu (poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 4 Navodila za uporabo) v zvezi s hipokaliemijo, povezano z uporabo alprostadila, če hipokaliemija še ni omenjena v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavju 4 Navodila za uporabo ustreznih nacionalnih informacij o zdravilu.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za alprostadil (prehodnost arterioznega duktusa) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) alprostadil (prehodnost arterioznega duktusa) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo alprostadil (prehodnost arterioznega duktusa), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da

zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.8

V razvrstitev po organskih sistemih je treba dodati naslednji neželeni učinek (naslednje neželene učinke):

Hipokaliemija

Pogostost neželenega učinka mora biti "**Pogosti**".

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki "Pogosti"

Nizke ravni kalija v krvi (pomanjkanje kalija)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. maj 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. julij 2019