

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för alprostadil (öppetstående ductus arteriosus) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Hypokalemi anses vara en viktig identifierad risk som ska läggas till i produktinformationen för alla alprostadilprodukter (indicerade för öppetstående ductus arteriosus) av följande skäl:

- Under rapporteringsperioden för denna PSUR rapporterades 15 allvarliga biverkningar av läkemedelsrelaterad hypokalemi, som härrör från en publikation av Alhussin et al. 2016, vilket är ett oproportionerligt stort antal jämfört med kumulativa data. Den ledande medlemsstaten (LMS) känner till att 6 forskningspersoner hade behövt ytterligare furosemidbehandling, men övriga 9 forskningspersoner utvecklade hypokalemi utan samtidig behandling med furosemid.
- Ett orsakssamband mellan PGE1 och hypokalemi påvisades: en signifikant negativ korrelation mellan kaliumnivåer i serum och PGE1-doser beskrevs av Tolosi G et al. 2007. Farmakodynamiken som beskrevs visade en frisättning av kväve orsakad av proteinkatabolism på grund av det ökade energibehovet hos nyfödda med CCHD. Den negativa kvävebalansen främjar sekretion/exkretion av kalium, vilket i sin tur leder till hypokalemi.
- Enligt Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 och Iyu D et al. 2011 leder långvarig användning av PGE1 till viktiga biverkningar, inklusive elektrolytrubbningar.
- Hälso- och sjukvårdspersonal ska känna till alla biverkningar (inklusive hypokalemi) av alprostadil, i synnerhet vid långvarig användning, så att de kan väga riskerna med långvarig infusion av alprostadil mot den eventuella nytta som anges i produktmeddelandet för alprostadil från innehavaren av godkännandet för försäljning ("riskerna med långvarig infusion av alprostadil (PGE1) ska vägas mot den eventuella nyttan").

Säkerhetsprofilen för alprostadil vid indikationen "öppetstående ductus arteriosus" förblir oförändrad. Baserat på utvärderingen av intervallet och den kumulativa säkerhetsinformation som finns tillgänglig, anser den ledande medlemsstaten (LMS) att alprostadils nytta-riskförhållande är fortsatt gynnsamt för den godkända indikationen "öppetstående ductus arteriosus".

PRAC anser att baserat på granskningen av tillgängliga data krävs en uppdatering av produktinformationen (avsnitt 4.8 i produktresumén och avsnitt 4 i bipacksedeln) avseende hypokalemi associerad med alprostadilanvändning, i de fall där hypokalemi ännu inte nämns i avsnitt 4.8 i produktresumén och avsnitt 4 i bipacksedeln för respektive nationell produktinformation.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för alprostadil (öppetstående ductus arteriosus) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller alprostadil (öppetstående ductus arteriosus) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller alprostadil (öppetstående ductus arteriosus) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystem:

Hypokalemi

Biverkningens frekvens ska vara ”**Vanliga**”

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar ”Vanliga”

Låga nivåer av kalium i blodet (kaliumbrist)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 maj 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 juli 2019