

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) alprostadilu (indikovaném pro zachování průchodnosti ductus arteriosus) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Hypokalemie se považuje za důležité identifikované riziko, které má být přidáno do informací o přípravku ke všem přípravkům s alprostadilem (indikovaném pro zachování průchodnosti ductus arteriosus) z následujících důvodů:

- V tomto sledovaném období zprávy PSUR bylo nahlášeno 15 závažných nežádoucích účinků hypokalemie, které byly uvedeny v publikaci Alhussin et al. 2016, což je neúměrně mnoho v porovnání s kumulativními údaji. Vedoucí členský stát si je vědom skutečnosti, že 6 subjektů vyžadovalo další terapii furosemidem, avšak u zbývajících 9 subjektů se rozvinula hypokalemie bez současné terapie furosemidem.
- Byl prokázán kauzální vztah mezi PGE1 a hypokalemií: Tolosi G et al. 2007 popsal významnou negativní korelaci mezi sérovými hladinami draslíku a dávkami PGE1. Byla popsána farmakodynamika ukazující uvolnění dusíku, které je způsobeno katabolismem proteinu v důsledku zvýšené potřeby energie novorozenců s CCHD. Negativní dusíková bilance podporuje sekreci/exkreci draslíku, což následně vede k hypokalemii.
- Podle Caballero S et al. 1998, Nadroo AM et al. 2000 a Iyu D et al. 2011 vede dlouhodobé použití PGE1 k významným nežádoucím účinkům včetně elektrolytových poruch.
- Zdravotnický pracovník si má být vědom všech nežádoucích účinků (včetně hypokalemie) alprostadilu, obzvláště při jeho dlouhodobém použití, a má být schopen zvážit rizika dlouhodobé infuze alprostadilu oproti možným přínosům, jak uvádí držitel rozhodnutí o registraci v prohlášení společnosti o přípravku pro alprostadil („rizika dlouhodobé infuze alprostadilu (PGE1) musí být zhodnocena v poměru k možným přínosům léčby“).

Bezpečnostní profil alprostadilu indikovaném pro zachování průchodnosti ductus arteriosus zůstává nezměněn. Celkově na základě zhodnocení údajů o bezpečnosti ze sledovaného období i dostupných údajů kumulativních se vedoucí členský stát domnívá, že poměr přínosů a rizik alprostadilu zůstává příznivý pro schválenou indikaci „zachování průchodnosti ductus arteriosus“.

Výbor PRAC se domnívá, že na základě vyhodnocení dostupných údajů je nutná aktualizace informací o přípravku (bod 4.8 v souhrnu údajů o přípravku a bod 4 v příbalové informaci) vztahující se k hypokalemii spojené s použitím alprostadilu v případě, že hypokalemie dosud není zmíněna v bodě 4.8 v souhrnu údajů o přípravku a v bodě 4 v příbalové informaci dotčených informací o přípravku příslušného státu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se alprostadilu (indikovaném pro zachování průchodnosti ductus arteriosus) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících alprostadil (otevřený ductus arteriosus) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem alprostadilu (indikovaném pro zachování průchodnosti ductus arteriosus) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU,

doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

### **Souhrn údajů o přípravku**

*Bod 4.8*

Následující nežádoucí účinky se mají přidat pod třídu orgánových systémů:

#### **Hypokalemie**

Frekvence nežádoucího účinku má být „Časté“

### **Příbalová informace**

*4. Možné nežádoucí účinky „Časté“*

#### **Nízká hladina draslíku v krvi (deficit draslíku)**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. května 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. července 2019