

Rezumatul planului de management al riscului pentru Neupedix 500 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă (alprostadil)

Acesta este rezumatul planului de management al riscului (PMR) pentru Neupedix 500 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă (denumit în continuare Neupedix). PMR detaliază riscurile importante ale Neupedix, modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minimum și modul în care vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile (informații lipsă) pentru Neupedix.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) Neupedix și prospectul său oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților informații esențiale cu privire la modul în care trebuie utilizat Neupedix (alprostadil).

Noile probleme importante de siguranță sau modificări ale celor actuale vor fi incluse în actualizări ale PMR pentru Neupedix.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Neupedix 500 µg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (alprostadil) este autorizat pentru menținerea temporară a permeabilității canalului arterial Botalli.

Neupedix este indicat pentru menținerea temporară a permeabilității canalului arterial până când se poate efectua o intervenție chirurgicală de corecție sau paliativă la sugarii care au defecte congenitale și a căror supraviețuire depinde de permeabilitatea canalului arterial. Astfel de defecte cardiace congenitale includ atrezie pulmonară, stenoză pulmonară, atrezie tricuspidă, tetralogie Fallot, întrerupere a arcului aortic, coarctare a aortei, stenoză aortică, atrezie aortică, atrezie mitrală sau transpoziție a vaselor mari cu sau fără alte defecte (vezi RCP pentru indicația completă).

Conține alprostadil ca substanță activă și se administrează intravenos.

II. Riscuri asociate medicamentului și activitățile pentru reducerea la minimum sau caracterizarea suplimentară a riscurilor

Riscurile importante ale Neupedix (alprostadil), împreună cu măsurile de reducere la minimum a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla cât mai multe informații despre riscurile Neupedix, sunt prezentate mai jos.

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor identificate pentru medicamente sunt:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și recomandări privind utilizarea corectă, din prospect și RCP adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Recomandări importante privind ambalajul medicamentului;
- Mărimea autorizată a ambalajului — cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este

aleasă astfel încât să se asigure că medicamentul este utilizat corect;

- Statutul legal al medicamentului — modul în care un medicament este eliberat către pacient (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la reducerea la minimum a riscurilor acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie *măsuri de rutină de reducere la minimum riscurilor*.

Pe lângă aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate continuu și analizate periodic, astfel încât să se poată lua măsuri imediate, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale Neupedix sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscului pentru a investiga în continuare sau pentru a reduce la minimumul risc, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în condiții de siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt probleme de siguranță pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea Neupedix. Riscurile potențiale sunt probleme de siguranță pentru care este posibilă asocierea cu utilizarea acestui medicament pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost încă stabilită și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informații privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și trebuie colectate (de exemplu, privind utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	• Hipotensiune arterială (scăderea tensiunii arteriale)
Riscuri importante potențiale	• Obstrucția orificiului gastric secundară hiperplaziei antrale (îngroșarea peretelui stomacal, astfel încât golirea conținutului stomacal poate fi dificilă)
Informații lipsă	• Niciuna

II.B Rezumatul riscurilor importante

Risc important identificat: Hipotensiune arterială (scăderea tensiunii arteriale)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Alprostadilul induce lărgirea vaselor de sânge (vasodilatație) (Olsson și Carlson 1976) și o scădere uniformă a tensiunii arteriale la mamifere atunci când este administrat intravenos în doze între 1 și 10 mcg/kg (SA, 2003, Alprostadil Monograph, 2019). Ca reacție la această scădere a tensiunii arteriale indusă de alprostadil, debitul cardiac și frecvența cardiacă cresc (Lewis și colab., 1981; Roehl și Townsend 1982; Hew și Gerriets 2021). Lucron și colab. 2005, într-un studiu retrospectiv efectuat pe 62 de nou-născuți cu cardiopatie congenitală (vârsta medie 1,6 zile), au investigat toleranța și eficacitatea alprostadilului (vârsta medie 1,6 zile: 35 de băieți: greutate: 3,1 +/- 0,6 kg). Această reacție adversă a fost observată la 6,5% dintre pacienți. Hipotensiunea arterială a

	fost mai frecventă în cazurile de adaptare neonatală deficitară. Reacțiile adverse pe termen scurt ale PGE1 includ hipotensiunea arterială (Akkinapally și colab., 2018). Hipotensiunea arterială poate fi, de asemenea, un semn al supradozajului de medicamente (Cole și Townsend, 1982).
Factori de risc și grupuri de risc	Nu se cunosc.
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor: RCP: Pct. 4.8 Reacții adverse - Hipotensiunea arterială este enumerată ca reacție adversă la ASO Tulburări cardiace ca „frecventă” Pct. 4.9 Supradozaj - Hipotensiunea arterială este enumerată ca un semn potențial de supradozaj. - Se recomandă, în cazul apariției hipotensiunii arteriale, reducerea ratei de perfuzie până când acest simptom dispare. Prospect: Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Neupedix Atenționări și precauții - Se menționează faptul că tensiunea arterială scăzută poate indica un efect excesiv al alprostadilului și necesitatea reducerii dozei. - Pct. 3 Cum să utilizați Neupedix - Se recomandă ca, în cazul apariției tensiunii arteriale scăzute, rata de perfuzie să fie redusă până când aceste simptome dispar. - Pct. 4 Reacții adverse posibile - Tensiunea arterială scăzută este enumerată ca reacție adversă frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane) Medicamentul este manipulat și administrat numai de către profesioniști din domeniul sănătății.
Risc important potențial: Obstrucția orificiului gastric secundară hiperplaziei antrale (îngroșarea peretelui stomacal, astfel încât golirea conținutului stomacal poate fi dificilă)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Mai multe studii au investigat efectele pe termen lung ale grupei de medicamente din care face parte alprostadilul (așa-numitele prostaglandine) asupra stomacului și intestinului la nou-născuți. Într-un studiu realizat de Babyn și colegii săi, în 1995, opt din 74 de nou-născuți cărora li s-a administrat alprostadil au prezentat îngroșarea peretelui stomacal. Astfel, s-a concluzionat că administrarea pe termen lung a alprostadilului poate provoca această îngroșare a peretelui stomacal, astfel încât golirea conținutului stomacal poate fi dificilă (Babyn și colab., 1995; Lacher 2007; Peled 1992; Perme 2013, Calder 1984; Gittenberger-de Groot 1978; Talosi

	și colab., 2007).
Factori de risc și grupuri de risc	Nu se cunosc.
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor: RCP: Pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare • Se menționează că administrarea de alprostadil la nou-născuți poate duce la hiperplazie a mucoasei gastrice la nivelul antrului și, secundar, la obstrucție gastrică. • Se menționează că acest efect pare a fi legat de durata terapiei și de doza cumulativă a medicamentului. • Se solicită ca nou-născuții cărora li se administrează alprostadil în doze recomandate timp de mai mult de 5 zile să fie monitorizați îndeaproape pentru a depista eventualele dovezi de hiperplazie antrală dependentă de doză și obstrucție gastrică. • Se menționează frecvența (apare la 7% dintre pacienți). Pct. 4.8 Reacții adverse • Hiperplazia mucoasei gastrice la nivelul antrului, inclusiv ocluzia gastrică (obstrucție gastrică) în cazul terapiei pe termen lung (dependentă de doză) este enumerată la ASO Tulburări gastro-intestinale ca „frecventă”. Prospect: Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Neupedix Atenționări și precauții • Se menționează că la nou-născuții cărora li se administrează alprostadil timp de mai mult de 5 zile, apariția îngroșării dependente de doză a mucoasei gastrice în zona orificiului gastric sau a ocluziei orificiului gastric trebuie monitorizată îndeaproape. • Se menționează frecvența acestei reacții adverse (apare la 7% dintre pacienți). • Se face trimitere la Prospect pct. 4. Pct. 4 Reacții adverse posibile • „Îngroșarea mucoasei gastrice cu obstrucție a orificiului gastric în cazul terapiei pe termen lung (dependentă de doză)” este enumerată ca reacție adversă „frecventă” Se face trimitere la pct. 2

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care sunt condiții ale autorizăției de punere pe piață

Nu există studii care să fie condiții ale autorizăției de punere pe piață sau obligații specifice ale Neupedix.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt necesare studii pentru Neupedix.