

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Alprostadil (erektiler Dysfunktion) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Infolge der kumulativen Überprüfung von Fallberichten zu ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Alprostadil enthaltenden Arzneimitteln für die intrakavernöse Anwendung gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Risiko für Myokardischämie und Schlaganfällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Alprostadil bei Patienten mit Risikofaktoren für auf ischämische Herzerkrankungen zurückzuführende Ereignisse und die Entwicklung von Schlaganfällen besteht.

Zwar wird anerkannt, dass die mit einer erektilen Dysfunktion assoziierten Begleiterkrankungen an sich bereits Risikofaktoren für auf ischämische Herzerkrankungen zurückzuführende Ereignisse und die Entwicklung von Schlaganfällen sind; basierend auf den im Rahmen der kumulativen Analyse mit plausibler Chronologie ermittelten Fällen (darunter Fälle mit tödlichem Ausgang) und Fällen mit positivem Ergebnis bei erneuter Anwendung des im Verdacht stehenden Arzneimittels („Re-Challenge“) sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass systemisch anzuwendendes Alprostadil bei der Indikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bekanntermaßen Myokardinfarkte und Schlaganfälle verursacht, werden die Änderungen hinsichtlich erhöhter Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikofaktoren und mit den UAWs „Myokardischämie“ und „Schlaganfall“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ an den Abschnitten 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Arzneimitteln für die intrakavernöse Anwendung jedoch als gerechtfertigt angesehen.

Angesichts der in den überprüften PSURs vorgelegten Daten war der PRAC daher der Auffassung, dass Änderungen an der Produktinformation von Alprostadil enthaltenden Arzneimitteln zur intrakavernösen Anwendung (erektiler Dysfunktion) gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Alprostadil (erektiler Dysfunktion) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Alprostadil (erektiler Dysfunktion) zur intrakavernösen Applikation enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel zur intrakavernösen Applikation, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Alprostadil (erektiler Dysfunktion) zur intrakavernösen Applikation enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

[Ergänzung für Produkte zur intrakavernösen Applikation]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

<Produktname> sollte bei Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikofaktoren vorsichtig angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit **Nicht bekannt** hinzugefügt werden

Myokardischämie

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit **Nicht bekannt** hinzugefügt werden

Schlaganfall

Packungsbeilage

- Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von <Produktname> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Produktname> anwenden:

Die folgenden Warnhinweise sollen hinzugefügt werden:

- **wenn bei Ihnen ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen (diese können Bluthochdruck, Tabakkonsum, erhöhten Blutzucker, erhöhten Cholesterinspiegel im Blut, Übergewicht und Fettleibigkeit umfassen)**
 - **wenn bei Ihnen ein oder mehrere Risikofaktoren für Schlaganfall vorliegen (diese können Bluthochdruck, erhöhten Cholesterinspiegel im Blut, koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen und Diabetes umfassen)**
- Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen sollen mit der Häufigkeit **Nicht bekannt** hinzugefügt werden:

- **Unzureichender Blutfluss zum Herzmuskel über die Herzarterien**
- **Schlaganfall**

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. November 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Januar 2017