

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 Treprostinil wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Gliederschmerz ist eine bekannte Nebenwirkung im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von anderen Prostanoiden und mehrere in der Literatur veröffentlichte Studien sehen einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Treprostinil und dem Auftreten von Gliederschmerzen.

Die verfügbaren Daten zeigen mehrere nach Markteinführung gemeldete Fälle von Gliederschmerz im Zusammenhang mit der Anwendung von Treprostinil. Zusätzlich dazu wurde Gliederschmerz im Rahmen von kontrollierten, klinischen Studien zu Treprostinil häufiger für Patienten der Treprostinil-Gruppe als für Patienten der Placebo-Gruppe berichtet. Als Ergebnis daraus empfiehlt der PRAC die Aufnahme von Gliederschmerz als häufige Nebenwirkung in die Produktinformation.

High-Output-Herzinsuffizienz ist eine bekannte dosisabhängige Nebenwirkung von Prostazyklin-Analoga. Literaturdaten weisen darauf hin, dass hohe Prostazyklindosen bei anhaltend hohem pulmonalen Druck zu einer High-Output-Herzinsuffizienz führen können. Es wurden dazu einige Fälle von High-Output-Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der Anwendung von Treprostinil berichtet. In all diesen Fällen wurde die Treprostinildosis aufgrund des Ereignisses reduziert. In zwei dieser Fälle führte die Dosisreduktion zu einer Verbesserung bzw. zum Abklingen des Effekts. In den übrigen Fällen wurde die Auswirkung der Dosisreduktion nicht berichtet, wodurch eine Aussage zur Kausalität nicht möglich war, der mögliche Effekt von Treprostinil aber nicht ausgeschlossen werden konnte. In einigen Fällen konnte keine alternative Ätiologie für die High-Output-Herzinsuffizienz gefunden werden. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten empfiehlt der PRAC die Aufnahme von High-Output-Herzinsuffizienz in die Produktinformation als eine Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“.

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 Treprostinil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Treprostinil 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, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Treprostinil 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~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen mit der Häufigkeit „**häufig**“ **ergänzt werden:**

Gliederschmerzen

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Herzerkrankungen mit der Häufigkeit „**nicht bekannt**“ **ergänzt werden:**

High-Output-Herzinsuffizienz

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich

Die folgende Nebenwirkung sollte unter häufigen Nebenwirkungen ergänzt werden:

Schmerzen in Armen und/oder Beinen

Die folgende Nebenwirkung sollte unter anderen möglichen Nebenwirkungen ergänzt werden:

Herzmuskelschwäche bei hohem Volumen des Blutes, das pro Zeitspanne vom Herzen gepumpt wird, mit der Folge von Kurzatmigkeit, Ermüdung, Schwellung der Beine- und des Bauchraums sowie anhaltendem Husten

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. August 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Oktober 2018