

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for treprostiniil blev følgende videnskabelige konklusioner draget: Smerter i en ekstremitet er en kendt bivirkning, der er forbundet med virkningsmekanismen for andre prostanoider, og flere offentliggjorte studier har antydnet en sammenhæng mellem brugen af treprostiniil og forekomsten af denne hændelse. Baseret på de tilgængelige data er der efter markedsføringen indberettet flere tilfælde af ekstremitetssmerter hos patienter, der fik treprostiniil. Desuden er der oftere indberettet ekstremitetssmerter hos patienter, der fik treprostiniil, end i placebogruppen i kontrollerede kliniske studier med brug af treprostiniil. Som følge heraf anser PRAC, at ekstremitetssmerter bør føjes til produktinformationen som en almindelig bivirkning.

Hjertesvigt med højt minutvolumen er anerkendt som en dosisafhængig bivirkning af prostacyclinanaloger. Data i litteraturen tydede på, at for meget prostacyclin ved vedvarende pulmonal hypertension kan medføre en tilstand med højt minutvolumen. Under denne gennemgang blev der indberettet nogle tilfælde af hjertesvigt med højt minutvolumen med treprostiniil. I alle tilfælde blev treprostiniil-dosis reduceret som følge af forekomsten af denne hændelse. I to af tilfældene blev tilstanden afhjulpet/forbedret efter dosisreduktionen. I de resterende tilfælde blev udgangen på hændelsen ikke indberettet, og en korrekt vurdering af årsagssammenhængen var ikke mulig, men det kunne ikke udelukkes at treprostiniil spillede en rolle. I flere tilfælde blev der ikke indberettet nogen klar alternativ ætiologi for det forhøjede minutvolumen. I betragtning af de tilgængelige data anser PRAC, at hjerteinsufficiens med højt minutvolumen bør føjes til produktinformationen som en bivirkning med ukendt hyppighed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for treprostiniil er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder treprostiniil, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende treprostiniil allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.8

Følgende uønskede bivirkninger bør tilføjes under Systemorganklassen Knogler, led, muskler og bindevæv med hyppigheden **almindelig**:

Ekstremitetssmerter

Følgende uønskede bivirkninger bør tilføjes under Systemorganklassen Hjerte med hyppigheden **Ikke kendt**:

Hjerteinsufficiens med højt minutvolumen

Indlægsseddel

- Punkt 4 Bivirkninger

Følgende uønskede bivirkninger bør tilføjes som almindelige bivirkninger:

Smerter i ben og/eller arme

Følgende uønskede bivirkninger bør tilføjes med frekvensen ikke kendt:

For meget udpumpet blod fra hjertet medførende åndenød, træthed, hævelse af ben og mave (abdomen) på grund af væskeansamling, vedvarende hoste.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. august 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. oktober 2018