

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir treprostiníl eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi: Verkur í útlimum er þekkt aukaverkun sem tengist verkunarhætti annarra prostanóíða og birtar niðurstöður úr nokkrum rannsóknum bentu til sambands á milli notkunar treprostiníls og þessara tilvika. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga hefur verið tilkynnt um nokkur tilvik verks í útlimum við notkun treprostiníls eftir markaðssetningu. Auk þess hefur oftari verið tilkynnt um verk í útlimum hjá sjúklingum sem fengu treprostiníl heldur en hjá lyfleysuhópnum í klínískum samanburðarrannsóknum með treprostiníli. Vegna þessarar endurskoðunar telur PRAC að bæta skuli verk í útlimum við lyfjaupplýsingarnar sem algengri aukaverkun.

Hjartabilun við hátt útfall (high output) hefur verið viðurkennd sem skammtaháð aukaverkun fyrir prostacýklín hliðstæðu. Upplýsingar úr birtum gögnum benda til þess að óhóflega mikið prostacýklín geti valdið háu hjartaútfalli þegar um er að ræða viðvarandi lungnaháþrýsting. Meðan á endurskoðuninni stóð var tilkynnt um nokkur tilvik hjartabilunar við hátt útfall við notkun treprostiníls. Í öllum tilfellum var skammtur treprostiníls minnkaður vegna tilviksins. Í tveimur þeirra gekk tilvikið til baka/lagaðist í kjölfar skammtaminnkunarinnar. Í hinum tilfellunum var ekki tilkynnt um útkomu tilviksins og ekki tókst að meta orsökina að fullu, en ekki var hægt að útiloka áhrif treprostiníls. Í nokkrum tilfellum var ekki tilkynnt um neinar aðrar skýrar orsakir hjartabilunar við hátt útfall. Í ljósi fyrirliggjandi gagna telur PRAC að bæta skuli hjartabilun við hátt útfall við lyfjaupplýsingarnar sem aukaverkun með tíðnina ekki þekktá.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir treprostiníl telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda treprostiníl, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda treprostiníl og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkunina stoðkerfi og stoðvefur með tíðnina **algengar**:

Verkur í útlimum

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkunina hjarta með **tíðni ekki þekkt**:

Hjartabilun við hátt útfall (high output)

Fylgiseðill

- Kafli 4 Hugsanlegar aukaverkanir

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við sem algengar aukaverkanir:

Verkur í fótleggjum og/eða handleggjum

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við með tíðnina ekki þekkt:

Of mikil blóðdæling frá hjartanu sem veldur mæði, breytni, bólgu í fótum og kvið vegna vökvasöfnunar, viðvarandi hósta.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. ágúst 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. október 2018