

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per treprostnil, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il dolore alle estremità è una reazione avversa nota associata al meccanismo d'azione di altri prostanoidei e diversi studi pubblicati in letteratura suggeriscono una relazione tra l'uso di treprostnil e il verificarsi di questi eventi. Sulla base dei dati disponibili, sono stati segnalati diversi casi post-marketing di dolore alle estremità in seguito all'uso di treprostnil. In aggiunta, negli studi clinici controllati di treprostnil, il dolore alle estremità è stato segnalato più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto treprostnil rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Pertanto, come risultato di questa revisione, il PRAC ritiene che il dolore alle estremità debba essere aggiunto come reazione avversa comune nelle informazioni di prodotto.

È stato riconosciuto che l'insufficienza cardiaca ad alta gittata è una reazione avversa dose dipendente degli analoghi della prostaciclina. I dati di letteratura suggeriscono che l'eccesso di prostaciclina nella ipertensione polmonare persistente può portare ad una elevata gittata cardiaca. Durante questa revisione, alcuni casi di insufficienza cardiaca ad alta gittata sono stati riportati con treprostnil. In tutti i casi la dose di treprostnil era stata ridotta a causa del verificarsi dell'evento. In due di questi, l'evento si è risolto/migliorato dopo la riduzione della dose. Negli altri casi rimanenti, l'outcome dell'evento non è stato riportato non consentendo una valutazione appropriata sulla causalità ma il ruolo di treprostnil non può essere escluso. In diversi casi, una chiara alternativa eziologica dell'insufficienza cardiaca ad alta gittata non è stata riportata. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ritiene che l'insufficienza cardiaca ad alta gittata debba essere aggiunta come reazione avversa nelle informazioni del prodotto con frequenza non nota.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su treprostnil il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti treprostnil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti treprostnil, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la SOC Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo con frequenza **comune**:

Dolore alle estremità

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la SOC Patologie cardiache con una frequenza **non nota**:

Insufficienza cardiaca ad alta gittata

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse devono essere inserite come effetti indesiderati comuni:

Dolore alle gambe e/o alle braccia

Le seguenti reazioni avverse devono essere inserite come effetti indesiderati con frequenza non nota:

A causa del cuore che pompa troppo sangue si verifica mancanza di respiro, affaticamento, gonfiore delle gambe e dell'addome a causa di un accumulo di liquidi, tosse persistente.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Giugno 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 Agosto 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 Ottobre 2018