Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR(’s)) voor sulproston, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal werden er door de vergunninghouder 26 gevallen van hypertensie in verband met de toediening van sulproston vastgesteld. Een zoekopdracht in de Eudravigilance-databank door de leidende lidstaat leverde 18 gevallen op. Na analyse van de hypertensiegevallen lijkt er sprake te zijn van een oorzakelijk verband tussen hypertensie en de toediening van sulproston. Hypertensie werd in verschillende gevallen in verband gebracht met ernstige hartaandoeningen zoals longoedeem. Het risico lijkt hoog te zijn in de volgende omstandigheden: wanneer er andere geneesmiddelen voor atonische hemorragie postpartum zijn toegediend (oxytocine, methylergometrine, fenylefrine enz.) of wanneer er bij de vrouw reeds sprake was van hypertensie. Een aanvankelijke toedieningssnelheid van sulproston boven de 100 µg/uur of een toedieningssnelheid die niet geleidelijk werd opgevoerd (in geval van onvoldoende therapeutische respons) vormde echter de belangrijkste verklaring voor het optreden van hypertensie. Om die reden dient het risico van hypertensie aan de productinformatie te worden toegevoegd samen met klinische aanbevelingen om het risico te beperken, zoals een geleidelijke toename van de toedieningssnelheid van sulproston als de dosis van 100 µg/uur ineffectief blijkt. Gezien de gegevens die zijn gepresenteerd in de beoordeelde PSUR('s), is de PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die sulproston bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor sulproston is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) sulproston bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die sulproston bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie
(nieuwe tekst **<u>onderstreept en vetgedrukt</u>**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd na de waarschuwing met betrekking tot het cardiovasculaire risico:

<u>Aangezien er bradycardie en/of veranderingen in de bloeddruk kunnen optreden, zijn passende controles van de hart- en bloedsomloopparameters aangewezen.</u>

<u>[…]</u>

<u>Tijdens de postmarketingperiode zijn er gevallen gemeld van hypertensie met sulprostron, die soms gepaard gingen met ernstige cardiovasculaire reacties, met name wanneer de aanvankelijke, aanbevolen toedieningssnelheid niet in acht werd genomen (boven 100 µg/uur) of wanneer de toedieningssnelheid niet stapsgewijs werd verhoogd in geval van onvoldoende therapeutische respons.</u>

<u>Als de toedieningssnelheid vanwege onvoldoende effect van de behandeling moet worden verhoogd, dient dit stapsgewijs te gebeuren om cardiovasculaire complicaties te voorkomen. De hypertensie verdween doorgaans binnen 30 minuten na verlaging van de dosis of stopzetting van sulproston.</u>

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse ***<u>bloedvataandoeningen</u>*** *met de* ***<u>frequentie niet bekend</u>****:*

<u>“Hypertensie”</u>

Bijsluiter

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen:

  <u>Stijging van de bloeddruk (frequentie niet bekend).</u>

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	januari 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 mei 2017