



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 September 2016
EMA/694889/2016
Human Medicines Evaluation Division

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: antithrombin iii

Procedure no.: PSUSA/00003159/201512



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for antithrombin iii, the scientific conclusions are as follows:

Data from clinical trials including systematic reviews concerning the use of antithrombin III for the treatment of premature infants in the unapproved indication of Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) suggest an increased risk of intracranial bleeding and mortality in the absence of a demonstrated beneficial effect in this patient population. Therefore, it is deemed necessary to update the product information to warn healthcare professionals on the available data about the use of antithrombin III in premature infants.

Furthermore, the PRAC agreed that there might be a need to raise awareness to paediatricians, neonatologists and paediatric societies on the harmful effects in premature infants via national communication, as considered necessary by National Competent Authorities.

Key messages from the review are the following:

- Antithrombin III is indicated for the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in acquired and hereditary deficiency of antithrombin.
- Antithrombin III is not authorised for use in premature infants with Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS).
- Data suggests an increased risk of intracranial bleeding and mortality when antithrombin III is administered to premature infants with IRDS^{1,2,3}, and
- No beneficial effect has been demonstrated when antithrombin III is administered to premature infants with IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing antithrombin III, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for antithrombin iii the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing antithrombin iii is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing antithrombin iii are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

A warning should be added as follows:

Paediatric population

[...]

Data from clinical trials and systematic reviews concerning the use of antithrombin III for the treatment of premature infants in the unapproved indication of Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) suggest an increased risk of intracranial bleeding and mortality in the absence of a demonstrated beneficial effect.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	September 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	29 October 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	28 December 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за анти тромбин III, научните заключения са, както следва:

Данни от клинични изпитвания, включващи системни прегледи по отношение на употребата на анти тромбин III за лечение на недоносени новородени при неодобреното показание Респираторен дистрес синдром на новороденото (РДСН), предполагат повишен риск от интракраниално кървене и смъртност при липса на доказан благоприятен ефект при тази популация пациенти. Поради това, актуализирането на продуктовата информация се счита за необходимо, за да бъдат предупредени медицинските специалисти за наличните данни за употребата на анти тромбин III при недоносени новородени.

Освен това, PRAC са съгласни, че може да има необходимост от повишаване на информираността на педиатри, неонатолози и педиатрични дружества относно вредните ефекти при недоносени новородени посредством уведомяване на национално ниво, както се счете за необходимо от националните компетентни органи.

Ключовите съобщения от прегледа са следните:

- Анти тромбин III е показан за профилактика и лечение на тромбоемболични усложнения при придобит и наследствен дефицит на анти тромбин
- Анти тромбин III не е разрешен за употреба при недоносени новородени с Респираторен дистрес синдром на новороденото (РДСН)
- Данни предполагат повишен риск от интракраниално кървене и смъртност, когато анти тромбин III се прилага при недоносени новородени с РДСН^{1,2,3}, и
- Не е доказан благоприятен ефект при прилагане на анти тромбин III на недоносени новородени с РДСН^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи анти тромбин III, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за анти тромбин III CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) анти тромбин III, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при

които други лекарствени продукти, съдържащи антиромбин III, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Необходимо е да се добави следното предупреждение:

Педиатрична популация

[...]

Данни от клиничните изпитвания и системни прегледи по отношение на употребата на антиромбин III за лечение на недоносени новородени при неodobреното показание Респираторен дистрес синдром на новороденото (РДСН), предполагат повишен риск от интракраниално кървене и смъртност при липса на доказан благоприятен ефект.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Септември, 2016 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29 октомври 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28 декември 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) antithrombinu III byly přijaty tyto vědecké závěry:

Údaje z klinických hodnocení včetně systematických revizí ohledně použití antithrombinu III k léčbě předčasně narozených dětí v neschválené indikaci syndromu dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality za nepřítomnosti prokázaného příznivého účinku u této populace pacientů. Proto je považováno za nezbytné aktualizovat informace o přípravku tak, aby byli zdravotničtí pracovníci upozorněni na dostupné údaje ohledně použití antithrombinu III u předčasně narozených dětí.

Dále výbor PRAC schválil, že může být potřeba zvýšit povědomí pediatrů, neonatologů a pediatrických společností o škodlivých účincích na předčasně narozené děti prostřednictvím národních sdělení způsobem, který budou příslušné národní orgány považovat za nezbytný.

Hlavní závěry této revize jsou následující:

- Antithrombin III je indikován k profylaxi a léčbě tromboembolických komplikací u získaných a vrozených a deficitů antithrombinu.
- Použití antithrombinu III u předčasně narozených dětí se syndromem dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) není schváleno.
- Údaje svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality při podávání antithrombinu III předčasně narozeným dětem s IRDS^{1,2,3} a
- žádný příznivý účinek nebyl prokázán po podání antithrombinu III předčasně narozeným dětem s IRDS^{1,2,3}.

1 Schmidt et al. „A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome“, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. „Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants“ Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al. „Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants“ Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Proto vzhledem k údajům předloženým v posuzovaných PSUR považuje výbor PRAC změny v informacích o přípravku doprovázejících léčivé přípravky obsahující antithrombin III za odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se antithrombinu III skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících antithrombin III zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem antithrombinu III nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je nutno přidat následující varování:

Pediatrická populace

[...]

Údaje z klinických studií a systematických revizí ohledně použití antithrombinu III k léčbě předčasně narozených dětí v neschválené indikaci syndromu dechové tísně novorozence (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS) svědčí o zvýšeném riziku intrakraniálního krvácení a mortality při nepřítomnosti prokázaného příznivého účinku.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29. října 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28. prosince 2016

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 antitrombin III blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Data fra kliniske studier, inklusive systematiske vurderinger vedrørende brug af antitrombin III til behandling af præmature spædbørn for den uautoriserede indikation af respiratorisk distress syndrom hos spædbørn (IRDS), tyder på en øget risiko for intrakraniell blødning og mortalitet ved fravær af en påvist gavnlig virkning hos denne patientpopulation. Derfor anses det for nødvendigt at opdatere produktinformationen for at advare sundhedspersonale om de foreliggende data om brugen af antitrombin III hos præmature spædbørn.

Derudover er PRAC enig i, at det kan være nødvendigt på nationalt plan at informere pædiatere, speciallæger i neonatologi samt pædiatriske selskaber om de skadelige virkninger hos præmature spædbørn, som det findes nødvendigt ifølge Lægemiddelstyrelsen.

De vigtigste meddelelser fra vurderingen er følgende:

- Antitrombin III er indiceret til profylakse og behandling af tromboemboliske komplikationer ved erhvervet og arvelig antitrombinmangel.
- Antitrombin III er ikke godkendt til brug hos præmature spædbørn med respiratorisk distress syndrom hos spædbørn (IRDS).
- Data tyder på en øget risiko for intrakraniell blødning og mortalitet, når antitrombin III administreres til præmature spædbørn med IRDS^{1,2,3}, og
- Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt, når antitrombin III administreres til præmature spædbørn med IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, nr. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, 4. udgave. Art. nr.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 3. udgave. Art. nr.: CD011636

Set i lyset af de data, der blev fremsat i de reviderede PSUR'er, fandt PRAC derfor, at ændringerne i produktinformationen for produkter indeholdende antitrombin III var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for antitrombin III er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder antitrombin III, 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 antitrombin III allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

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

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Pædiatrisk population

[...]

Data fra kliniske studier og systematiske vurderinger vedrørende brug af antitrombin III til behandling af præmature spædbørn for den uautoriserede indikation af respiratorisk distress syndrom hos spædbørn (IRDS), tyder på en øget risiko for intrakraniell blødning og mortalitet ved fravær af en påvist gavnlig virkning.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29. oktober 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. december 2016

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 Antithrombin III wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Daten aus klinischen Studien, einschließlich systematischer Übersichtsarbeiten über die Verwendung von Antithrombin III bei der Behandlung von Frühgeborenen in der nicht genehmigten Indikation „Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)“ deuten auf ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen und Mortalität hin, bei gleichzeitig fehlendem Nachweis von positiven Wirkungen in dieser Patientenpopulation. Daher wurde es als notwendig erachtet, die Produktinformationen zu aktualisieren, um das medizinische Fachpersonal auf Basis der verfügbaren Daten vor der Anwendung von Antithrombin III bei Frühgeborenen zu warnen.

Darüber kam das PRAC zu dem Schluss, dass es vielleicht erforderlich sein könnte, über nationale Kommunikationswege Kinderärzte, Neonatologen und die pädiatrischen Fachgesellschaften auf die schädlichen Auswirkungen bei Frühgeborenen hinzuweisen, wenn dies von den zuständigen nationalen Behörden als erforderlich angesehen wird.

Wichtige Punkte aus der Überprüfung sind:

- Antithrombin III eignet sich für die Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Komplikationen bei erworbenem und erblichem Antithrombinmangel.
- Antithrombin III ist nicht zugelassen für die Anwendung bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS).
- Die Daten deuten darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen und Mortalität besteht, wenn Antithrombin III Frühgeborenen mit IRDS^{1,2,3} verabreicht wird, und
- es konnte keine positive Wirkung nachgewiesen werden, wenn Antithrombin III Frühgeborenen mit IRDS^{1,2,3} verabreicht wird.

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, Nr. 2 (1998), Seite 470-476

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Ausgabe 4. Bestellnr. CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Ausgabe 3. Bestellnr. CD011636

In Anbetracht der in den geprüften PSURs dargestellten Daten hielt der PRAC daher Änderungen der Produktinformation von Antithrombin-III-haltigen Arzneimitteln für gerechtfertigt.

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 Antithrombin III der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Antithrombin III enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUSA-Verfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere

Arzneimittel, die Antithrombin III 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 4.4

Ein Warnhinweis soll wie folgt hinzugefügt werden:

Kinder und Jugendliche

[...]

Daten aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten über die Verwendung von Antithrombin III bei der Behandlung von Frühgeborenen in der nicht genehmigten Indikation „Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)“ deuten auf ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen und Mortalität hin, bei gleichzeitig fehlendem Nachweis von positiven Wirkungen in dieser Patientenpopulation.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. Oktober 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Dezember 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αντιθρομβίνη iii, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές συμπεριλαμβανομένων των συστηματικών αξιολογήσεων σχετικά με τη χρήση της αντιθρομβίνης iii στη θεραπεία πρόωρων νεογνών για τη μη εγκεκριμένη ένδειξη του Σύνδρομου Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών (IRDS) υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θνησιμότητας, απουσία αποδεδειγμένης ευεργετικής επίδρασης σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η επικαιροποίηση των Πληροφοριών Προϊόντος προκειμένου να προειδοποιούνται οι επαγγελματίες υγείας ως προς τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αντιθρομβίνης iii σε πρόωρα νεογνά.

Επιπλέον, η PRAC συμφώνησε ότι ενδέχεται να υφίσταται ανάγκη παροχής ενημέρωσης σε εθνικό επίπεδο προς παιδιάτρους, νεογνολόγους και παιδιατρικούς συλλόγους σχετικά με τις επιβλαβείς επιδράσεις σε πρόωρα νεογνά, όπως κρίνουν απαραίτητο οι Εθνικές Αρμόδιες Αρχές.

Τα βασικά σημεία της αξιολόγησης είναι τα εξής:

- Η αντιθρομβίνη III ενδείκνυται για προφύλαξη και θεραπεία των θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε περιπτώσεις επίκτητης και κληρονομικής ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης.
- Η αντιθρομβίνη III δεν έχει λάβει έγκριση για χρήση σε πρόωρα νεογνά που πάσχουν από Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών (IRDS).
- Τα δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θνησιμότητας όταν η αντιθρομβίνη III χορηγείται σε πρόωρα νεογνά με IRDS^{1,2,3}, και
- Δεν παρατηρούνται ευεργετικές επιδράσεις κατά τη χορήγηση αντιθρομβίνης III σε πρόωρα νεογνά με IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Έτσι, λόγω των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες PSUR, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογούνται οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιθρομβίνη III.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αντιθρομβίνη iii, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αντιθρομβίνη iii παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον

βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιθρομβίνη iii και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Να προστεθεί η εξής προειδοποίηση:

Παιδιατρικός πληθυσμός

[...]

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές και συστηματικές αξιολογήσεις σχετικά με τη χρήση της αντιθρομβίνης III στη θεραπεία πρόωρων νεογνών για τη μη εγκεκριμένη ένδειξη του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας Νεογνών (IRDS) υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θνησιμότητας, απουσία αποδεδειγμένης ευεργετικής επίδρασης.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	29 Οκτωβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28 Δεκεμβρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para antitrombina III, las conclusiones científicas son las siguientes:

Datos de ensayos clínicos, incluidas las revisiones sistemáticas relativas al uso de antitrombina III para el tratamiento de los recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada de síndrome de dificultad respiratoria del lactante (IRDS, por sus siglas en inglés) sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad unido a la ausencia de efecto beneficioso en esta población de pacientes. Por consiguiente, se considera necesario actualizar la información del producto para advertir a los profesionales sanitarios sobre el uso de antitrombina III en recién nacidos prematuros.

Por otra parte, el PRAC acordó que podría ser necesario aumentar la concienciación de los pediatras, los neonatólogos y las sociedades de pediatría, a través de una comunicación nacional según lo considerasen oportuno las autoridades nacionales competentes, acerca de los efectos nocivos para los recién nacidos prematuros.

Los mensajes fundamentales de la revisión son los siguientes:

- La antitrombina III está indicada para la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en casos de deficiencia de antitrombina adquirida y hereditaria.
- La antitrombina III no está autorizada para su uso en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria del lactante (IRDS).
- Los datos apuntan a un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad cuando la antitrombina III se administra a recién nacidos prematuros con IRDS^{1,2,3}; y
- No se ha demostrado ningún efecto beneficioso cuando la antitrombina III se administra a recién nacidos prematuros con IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contengan antitrombina III estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la antitrombina III, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen antitrombina III no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen antitrombina III y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Población pediátrica

[...]

Datos de ensayos clínicos y de revisiones sistemáticas sobre al uso de antitrombina III para el tratamiento de recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada de síndrome de distrés respiratorio del recién nacidos (IRDS, por sus siglas en inglés) sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad unido a la ausencia de efecto beneficioso demostrado.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29 /10/ 2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28 /12/ 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet antitrombiin III perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kliiniliste uuringute andmed, sealhulgas süstemaatilised ülevaated, antitrombiin III kasutamise kohta enneaegsetel imikutel imikute respiratoorne distress-sündroomi raviks (registreerimata näidustus), näitavad intrakraniaalsete verejooksude ja suremuse riski suurenemist ja tõestatud kasu puudumist sellel patsiendirühmal. Seetõttu peetakse vajalikuks ravimiteavet uuendada, et teavitada tervishoiutöötajaid olemasolevatest andmetest antitrombiin III kasutamise kohta enneaegsetel imikutel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et on vaja tõsta ka lastearstide, neonatoloogide ja lastearstide erialaseltside liikmete teadlikkust nendest kahjulikest toimetest viisil, mida liikmesriikide pädevad asutused vajalikuks peavad.

Andmete läbivaatamise põhitulemused on järgmised:

- antitrombiin III on näidustatud trombembooliliste tüsistuste ennetamiseks ja raviks omandatud ja päriliku antitrombiini vaeguse korral;
- antitrombiin III ei ole näidustatud imikute respiratoorse distress-sündroomiga enneaegsetel imikutel;
- andmed näitavad intrakraniaalsete verejooksude ja suremuse riski suurenemist antitrombiin III manustamisel imikute respiratoorse distress-sündroomiga enneaegsetele imikutele^{1,2,3} ja
- antitrombiin III manustamisel imikute respiratoorse distress-sündroomiga enneaegsetele imikutele ei ole kasulik toime tõestatud.^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschettini et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Seega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmete põhjal vajalikuks teha antitrombiin III sisaldavate ravimite ravimiteabes muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Antitrombiin III kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et antitrombiin III sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada

müügilube ka teistele antitrombiin III sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4. 4

Tuleb lisada järgmine hoiatus.

Lapsed

[...]

Kliiniliste uuringute andmed, sealhulgas süstemaatilised ülevaated, antitrombiin III kasutamise kohta enneaegsetel imikutel imikute respiratoorne distress-sündroomi raviks (registreerimata näidustus), näitavad intrakraniaalsete verejooksude ja suremuse riski suurenemist ja tõestatud kasu puudumist sellel patsiendirühmal.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. oktoober 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'antithrombine III, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Les données d'essais cliniques, notamment de revues systématiques concernant l'utilisation de l'antithrombine III dans le traitement de bébés prématurés pour l'indication non approuvée de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR), suggèrent un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité en l'absence d'un effet bénéfique démontré dans cette population de patients. Par conséquent, il semble nécessaire d'actualiser les informations sur le produit afin de prévenir les professionnels de santé des données disponibles sur l'utilisation de l'antithrombine III chez les bébés prématurés.

En outre, le PRAC a admis qu'il serait peut-être nécessaire de faire prendre conscience aux pédiatres, néonatalogistes et sociétés de pédiatrie des effets nuisibles chez les bébés prématurés via une communication nationale, conformément à ce que les autorités compétentes nationales estimeront nécessaire.

Les principaux messages de la revue sont les suivants :

- L'antithrombine III est indiquée en prophylaxie et en traitement de complications thromboemboliques dans le déficit héréditaire ou acquis en antithrombine.
- L'utilisation de l'antithrombine III n'est pas autorisée chez les bébés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR).
- Des données suggèrent un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité lorsque l'antithrombine III est administrée aux bébés prématurés présentant un SDR^{1,2,3}, et
- Aucun effet bénéfique n'a été démontré lorsque l'antithrombine III est administrée à des bébés prématurés présentant un SDR^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

En conclusion, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC considéra que ces changements de l'information produit des médicaments contenant de l'antithrombine III étaient justifiés.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'antithrombine III, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'antithrombine III demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être

modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'antithrombine iii sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Population pédiatrique

[...]

Les données d'essais cliniques et de revues systématiques concernant l'utilisation de l'antithrombine III dans le traitement de bébés prématurés pour l'indication non approuvée de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR) suggèrent un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité en l'absence d'un effet bénéfique démontré.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	29 octobre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	28 décembre 2016

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt antitrombiini III:a koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Tiedot kliinisistä tutkimuksista, systemaattiset katsaukset mukaan lukien, joissa on tutkittu antitrombiini III:n käyttöä keskosten vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS-taudin) hoitoon hyväksytystä käyttöaiheesta poiketen, viittaavat tässä potilasryhmässä suurentuneeseen kallonsisäisen verenvuodon ja kuolleisuuden riskiin ilman näyttöä hoidon hyödystä. Siksi valmistiedot on tarpeen päivittää ja varoittaa terveydenhuollon ammattilaisia saatavilla olevista tiedoista, jotka koskevat antitrombiini III:n käyttöä keskosten hoidossa.

PRAC on lisäksi yhtä mieltä siitä, että kansallisen toimivaltaisen viranomaisen harkinnan mukaan lastenlääkäreille, neonatologeille ja lastenlääkäriyhdistyksille on tiedotettava kansallisesti tästä keskosiin kohdistuvista haittavaikutuksista.

Katsauksen pääkohdat ovat seuraavat:

- Antitrombiini III on tarkoitettu tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisyyn ja hoitoon potilaille, joilla on hankittu tai perinnöllinen antitrombiinin puutos.
- Antitrombiini III ei ole hyväksytty keskosten vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS-taudin) hoitoon.
- Tiedot viittaavat suurentuneeseen kallonsisäisen verenvuodon ja kuolleisuuden riskiin, kun antitrombiini III:a annetaan keskosille, joilla on RDS-tauti.^{1,2,3}
- Antitrombiini III:sta ei ole myöskään osoitettu olevan hyötyä, kun sitä annetaan keskosille, joilla on RDS-tauti.^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470–476.

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383.

3 Bruschetti et al. "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636.

Määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitettyjen tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että antitrombiini III:a sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Antitrombiini III:a koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että antitrombiini III:a sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty

mitakin antitrombiini III:a sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

Pediatriset potilaat

[...]

Tiedot kliinisistä tutkimuksista ja systemaattisista katsauksista, joissa on tutkittu antitrombiini III:n käyttöä keskosten vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän (RDS-taudin) hoitoon hyväksytystä käyttöaiheesta poiketen, viittaavat suurentuneeseen kallonsisäisen verenvuodon ja kuolleisuuden riskiin ilman näyttöä hoidon hyödystä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh: n lausunnon hyväksyminen:	CMDh: n kokous syyskuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29. lokakuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28. joulukuuta 2016

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za antitrombin III, znanstveni zaključci su sljedeći:

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja, uključujući i sustavne pregledne članke u vezi s primjenom antitrombina III u liječenju nedonoščadi u neodobroj indikaciji neonatalnog respiratornog distres sindroma (IRDS, engl. *Infant Respiratory Distress Syndrome*), ukazuju na povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i smrtnosti u odsutnosti dokazanog korisnog učinka u ovoj populaciji bolesnika. Stoga se smatra potrebnim ažurirati informacije o lijeku, kako bi se zdravstvene djelatnike upozorilo na dostupne podatke o primjeni antitrombina III u nedonoščadi.

Nadalje, PRAC je suglasan da bi mogla postojati potreba za podizanjem svijesti pedijatara, neonatologa i pedijatrijskih društava o štetnim učincima u nedonoščadi putem nacionalne komunikacije, ukoliko nacionalna nadležna tijela to smatraju potrebnim.

Ključne poruke pregleda su sljedeće:

- Antitrombin III indiciran je za profilaksu i liječenje tromboembolijskih komplikacija kod stečenog i nasljednog nedostatka antitrombina.
- Antitrombin III nije odobren za primjenu u nedonoščadi s neonatalnim respiratornim distres sindromom (IRDS).
- Podaci ukazuju na povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i smrtnosti kada se antitrombin III primjenjuje u nedonoščadi s IRDS-om^{1,2,3}, i
- Nikakav koristan učinak nije dokazan kada se antitrombin III primjenjuje u nedonoščadi s IRDS-om^{1,2,3}.

1 Schmidt et al. „A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome“, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, sv. 158., br. 2. (1998.), str. 470.-476.

2 Bassler et al. „Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants“, *Cochrane baza sustavnih preglednih članaka* 2006., izdanje 4., članak br.: CD005383

3 Bruschetti et al. „Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants“, *Cochrane baza podataka sustavnih preglednih članaka* 2016., izdanje 3., članak br.: CD011636

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže antitrombin III opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za antitrombin III, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) antitrombin III nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže antitrombin III, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati upozorenje, kako slijedi:

Pedijatrijska populacija

[...]

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja i sustavnih preglednih članaka u vezi s primjenom antitrombina III u liječenju nedonoščadi u neodobroj indikaciji neonatalnog respiratornog distres sindroma (IRDS) ukazuju na povećan rizik od intrakranijalnog krvarenja i smrtnosti u odsutnosti dokazanog korisnog učinka.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	29. listopada 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	28. prosinca 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az antitrombin III-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az antitrombin III-nak koraszülötteken, Csecsemőkori (Infantilís típusú) Respiratorikus Distressz Szindróma (IRDS) jóvá nem hagyott indikációban való alkalmazására vonatkozó klinikai vizsgálatokból származó adatok, ideértve a szisztematikus értékeléseket is, a koponyaűri vérzés és a mortalitás kockázatának emelkedését mutatják, miközben nem igazolt, hogy a készítmény kedvező hatást fejtene ki ebben a betegpopulációban. Ezért a kísérőiratok frissítésével fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét az antitrombin III koraszülötteknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló adatokra.

Továbbá a PRAC egyetértett abban, hogy szükséges lehet nemzeti szintű tájékoztatással felhívni a gyermekgyógyászok, neonatológusok és gyermekgyógyászati társaságok figyelmét a koraszülötteket veszélyeztető káros hatásokra, amennyiben ezt a nemzeti illetékes hatóságok így ítélik meg.

Az átfogó elemzés kulcsüzenetei a következők:

- Az antitrombin III alkalmazása thromboemboliás szövődmények megelőzésére és kezelésére javasolt szerzett és örökletes antitrombinhiány esetén.
- Az antitrombin III alkalmazása nem jóváhagyott Csecsemőkori Respiratorikus Distressz Szindróma (IRDS) szenvedő koraszülötteknél.
- Az adatok a koponyaűri vérzés és a mortalitás megemelkedett kockázatára utalnak abban az esetben, ha IRDS-ben szenvedő koraszülötteknél antitrombin III-at alkalmaznak^{1,2,3}, valamint
- nem igazolt, hogy az IRDS-ben szenvedő koraszülötteknél alkalmazott antitrombin III kedvező hatást fejtene ki.^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Ezért az értékelt PSUR-okban bemutatott adatok fényében a PRAC úgy ítélte meg, hogy módosítani kell az antitrombin III-at tartalmazó gyógyszerkészítmények kísérőiratait.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az antitrombin III-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az antitrombin III hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, antitrombin III-at tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési

eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell ebbe a fejezetbe beépíteni:

Gyermekek és serdülők

[...]

Az antitrombin III-nak koraszülötteken, Csecsemőkori Respiratorikus Distressz Szindróma (IRDS) jóvá nem hagyott indikációban végzett klinikai vizsgálataiból és szisztematikus értékelésekből származó adatok a koponyaűri vérzés és a mortalitás kockázatának emelkedését mutatják, miközben nem igazolt, hogy a készítmény kedvező hatást fejtene ki.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. szeptemberi CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. október 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. december 28.

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir andtrombín iii eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Gögn úr klínískum rannsóknum, þar á meðal kerfisbundinni endurskoðun á notkun andtrombíns III til meðferðar á fyrirburum við ósamþykktu ábendingunni andnauðarheilkenni nýbura (Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)), benda til aukinnar hættu á blæðingu innan höfuðkúpu og dauðsföllum og sýna ekki fram á jákvæð áhrif hjá þessum sjúklingahópi. Því er talið nauðsynlegt að uppfæra lyfjaupplýsingarnar til að benda heilbrigðisstarfsfólki á fyrirliggjandi gögn um notkun andtrombíns III hjá fyrirburum.

Jafnframt er PRAC sammála um að það kunni að vera þörf á að vekja athygli barnalækna, nýburalækna og annarra meðferðaraðila barna á skaðlegum áhrifum á fyrirbura með innlendum samskiptum samkvæmt mati innlendra lögbærra yfirvalda.

Helstu þættirnir sem komu fram við endurskoðunina eru eftirfarandi:

- Andtrombín III er ætlað til að fyrirbyggja og meðhöndla segarek við áunninn og arfgengan skort á andtrombíni.
- Andtrombín III er ekki leyft til notkunar handa fyrirburum með andnauðarheilkenni nýbura (IRDS).
- Gögn benda til aukinnar hættu á blæðingum innan höfuðkúpu og dauðsföllum þegar andtrombín III er gefið fyrirburum með IRDS^{1,2,3} og
- Ekki hefur verið sýnt fram á jákvæð áhrif þegar andtrombín III er gefið fyrirburum með IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Af þeim sökum, í ljósi framkominna gagna í endurskoðaðri PSUR, ályktaði PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda andtrombín III væru réttlætanager.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir andtrombín iii telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda andtrombín iii, 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 andtrombín iii og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

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 4.4

Eftirfarandi varnaðarorðum skal bæta við:

Börn

[...]

Gögn úr klínískum rannsóknum, þar á meðal kerfisbundinni endurskoðun á notkun andtrombíns III til meðferðar á fyrirburum við ósamþykktu ábendingunni andnauðarheilkenni nýbura (Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)), benda til aukinnar hættu á blæðingu innan höfuðkúpu og dauðsföllum og sýna ekki fram á jákvæð áhrif hjá þessum sjúklingahópi.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29. október 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	28. desember 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell’/delle autorizzazione/i 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/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per antitrombina III, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I dati degli studi clinici, comprese le revisioni sistematiche relative all'uso di antitrombina III per il trattamento di neonati prematuri nell'indicazione non approvata di sindrome da distress respiratorio infantile (*Infant Respiratory Distress Syndrome*, IRDS) suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità in assenza di un effetto benefico dimostrato in questa popolazione di pazienti. Si ritiene pertanto necessario aggiornare le informazioni sul medicinale al fine di segnalare agli operatori sanitari i dati disponibili sull'uso di antitrombina III in neonati prematuri.

Il PRAC ha inoltre convenuto che potrebbe esservi la necessità di sensibilizzare pediatri, neonatologi e società pediatriche sugli effetti nocivi nei neonati prematuri attraverso una comunicazione a livello nazionale, secondo quanto ritenuto necessario dalle autorità nazionali competenti.

Dalla revisione sono emersi i seguenti messaggi chiave:

- L'antitrombina III è indicata per la profilassi e il trattamento delle complicanze tromboemboliche del deficit acquisito ed ereditario di antitrombina.
- L'antitrombina III non è autorizzata per l'uso in neonati prematuri affetti da sindrome da distress respiratorio infantile (IRDS).
- I dati suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e di mortalità associato alla somministrazione di antitrombina III a neonati prematuri con IRDS^{1,2,3} e
- Non è stato dimostrato alcun effetto benefico somministrando l'antitrombina III a neonati prematuri con IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Quindi, alla luce dei dati presentati negli PSUR analizzati, il PRAC ritiene necessario apportare delle modifiche alle informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti antitrombina III.

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 dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su antitrombina III il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i antitrombina III sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i 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 antitrombina III, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
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 4.4

Avvertenza da aggiungere come di seguito indicato:

Popolazione pediatrica

[...]

I dati degli studi clinici e delle revisioni sistematiche relative all'uso di antitrombina III per il trattamento di neonati prematuri nell'indicazione non approvata di sindrome da distress respiratorio infantile (*Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS*) suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità in assenza di un effetto benefico dimostrato.

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 settembre 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29 ottobre 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 dicembre 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto antitrombino III periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Klinikinių tyrimų duomenys, apimantys sisteminės apžvalgas apie antitrombino III vartojimą gydant neišnešiotus kūdikius pagal neįteisintą kūdikių respiracinio distreso sindromo (*IRDS*) indikaciją, rodo, kad yra padidėjusi intrakranijinio kraujavimo rizika ir mirtingumas nesant įrodyto palankaus poveikio šiai pacientų populiacijai. Todėl laikoma, kad būtina atnaujinti produkto informaciją ir įspėti sveikatos priežiūros specialistus apie turimus duomenis dėl antitrombino III vartojimo neišnešiotiems kūdikiams.

Be to, *PRAC* sutinka, kad gali reikėti didinti pediatrų, neonatologų ir pediatrų draugijų informuotumą apie žalingą poveikį neišnešiotiems kūdikiams nacionalinėmis ryšio priemonėmis, jei kompetentingos institucijos mano, kad tai būtina.

Šios apžvalgos pagrindinė informacija:

- antitrombinas III indikuotinas tromboembolinių komplikacijų profilaktikai ir gydymui esant įgytam ar įgimtam antitrombino trūkumui.
- Antitrombinas III neįteisintas vartoti neišnešiotiems kūdikiams, kuriems yra respiracinio distreso sindromas (*IRDS*).
- Duomenys rodo padidėjusią intrakranijinio kraujavimo ir mirtingumo riziką, kai antitrombinas skiriamas neišnešiotiems kūdikiams su *IRDS*^{1,2,3} ir
- nebuvo įrodytas naudingas poveikis, kai antitrombinas III skiriamas neišnešiotiems kūdikiams, sergantiems *IRDS*^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Schmidt et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Todėl, atsižvelgiant į duomenis, pateiktus peržiūrotose *PASP*, *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurios sudėtyje yra antitrombino III, informacijos pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl antitrombino III, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra antitrombino III, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra antitrombino III, arba ateityje ES bus

prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas toks įspėjimas:

Vaikų populiacija

[...]

Klinikinių tyrimų duomenys ir sisteminės apžvalgos apie antitrombino III vartojimą gydant neišnešiotus kūdikius pagal neįteisintą kūdikių respiracinio distreso sindromo (IRDS) indikaciją, rodo, kad yra padidėjusi intrakranijinio kraujavimo rizika ir mirtingumas nesant įrodyto palankaus poveikio.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. spalio 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gruodžio 28 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par antitrombīna III periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Klīnisko pētījumu dati, ieskaitot sistemātisko pārskatu dati par antitrombīna III lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem jaundzimušo respiratorā distresa sindroma (JRDS) ārstēšanai, kas nav apstiprināta indikācija, liecina par paaugstinātu intrakraniālās asiņošanas un mirstības risku bez pierādīta ieguvuma šajā pacientu populācijā. Šī iemesla dēļ tiek uzskatīts par nepieciešamu atjaunināt zāļu aprakstu, lai brīdinātu veselības aprūpes speciālistus par antitrombīna III lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem, pamatojoties uz pieejamajiem datiem.

PRAC ir vienojusies par nepieciešamību brīdināt pediatrus, neonatologus un pediatru biedrības par kaitīgu ietekmi uz priekšlaicīgi dzimušiem bērniem nacionālās komunikācijas ceļā, kā to uzskata par nepieciešamu valstu kompetentās iestādes.

Galvenās atziņas pēc datu pārskata:

- antitrombīns III ir indicēts iegūta un iedzimta antitrombīna deficīta tromboembolisko komplikāciju profilaksei un ārstēšanai;
- antitrombīns III nav reģistrēts lietošanai priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar jaundzimušo respiratorā distresa sindromu (JRDS);
- dati liecina par paaugstinātu intrakraniālās asiņošanas un mirstības risku, lietojot antitrombīnu III priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar JRDS^{1,2,3}, un
- nav pierādīts ieguvums no antitrombīna III lietošanas priekšlaicīgi dzimušiem bērniem ar JRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158. sējums, Nr. 2 (1998), 470.-476. lpp.)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 4. izdevums, raksta Nr.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, 3. izdevums, raksta Nr.: CD011636

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajos PADZ sniegtos datus, *PRAC* nolēma, ka šo izmaiņu ieviešana antitrombīnu III saturošo zāļu informācijā ir pamatota.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par antitrombīnu III, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu antitrombīnu III, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur antitrombīnu III, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpapildina ar norādīto brīdinājumu:

Pediatriskā populācija

[...]

Klinisko pētījumu dati un sistemātisko pārskatu dati par antitrombīna III lietošanu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem jaundzimušo respiratorā distresa sindroma (JRDS) ārstēšanai, kas nav apstiprināta indikācija, liecina par paaugstinātu intrakraniālās asiņošanas un mirstības risku bez pierādītas labvēlīgas ietekmes.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 29. oktobris.
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 28. decembris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal antithrombin iii, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Dejta minn provi kliniċi inklużi analiżi sistematiċi li jikkonċernaw l-użu ta' antithrombin III għat-trattament ta' trabi prematuri fl-indikazzjoni mhux approvata ta' Sindrome ta' Diffikultà Respiratorja fit-Trabi (IRDS - *Infant Respiratory Distress Syndrome*) tissuggerixxi żieda fir-riskju ta' fsada fil-kranju u mortalità fin-nuqqas ta' effett ta' benefiċċju muri f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Għalhekk, huwa meqjus neċessarju li tiġi aġġornata l-informazzjoni tal-prodott biex jiġu mwissija professjonisti fil-kura tas-saħħa dwar id-dejta disponibbli dwar l-użu ta' antithrombin III fi trabi prematuri.

Barra minn hekk, il-PRAC qabel li jista' jkun hemm bżonn li pedjatri, neonatoloġisti u soċjetajiet pedjatriċi jiġu nfurmati dwar l-effetti ħżiena fi trabi prematuri permezz ta' komunikazzjoni nazzjonali, kif meqjus neċessarju mill-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali.

Messaġġi prinċipali mill-analiżi huma li ġejjin:

- Antithrombin III huwa indikat għall-profilassi u t-trattament ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi f'defiċjenza miksuba u ereditarja ta' antithrombin.
- Antithrombin III mhux awtorizzat għall-użu fi trabi prematuri bis-Sindrome ta' Diffikultà Respiratorja fit-Trabi (IRDS - *Infant Respiratory Distress Syndrome*).
- Id-dejta tissuggerixxi żieda fir-riskju ta' fsada fil-kranju u mortalità meta antithrombin III jingħata lil trabi prematuri b'IRDS^{1,2,3}, u
- Ma kien muri l-ebda effett ta' benefiċċju meta antithrombin III jingħata lil trabi prematuri b'IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, *Harġa* 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, *Harġa* 3. Art. No.: CD011636

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs analizzati, il-PRAC ikkunsidra li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom antithrombin III, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal antithrombin iii is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom antithrombin iii mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom antithrombin iii huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti

għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq b'hal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi miżjuda kif ġej:

Popolazzjoni pedjatrika

[...]

Dejta minn provi kliniċi u analiżi sistematiċi li jikkonċernaw l-użu ta' antithrombin III għat-trattament ta' trabi prematuri fl-indikazzjoni mhux approvata ta' Sindrome ta' Diffikultà Respiratorja fit-Trabi (IRDS - *Infant Respiratory Distress Syndrome*) tissuġġerixxi żieda fir-riskju ta' fsada fil-kranju u mortalità fin-nuqqas ta' effett ta' benefiċċju muri.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2016
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29 ta' Ottubru 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	28 ta' Diċembru 2016

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 antitrombine iii, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gegevens van klinische onderzoeken waaronder systematische evaluaties met betrekking tot het gebruik van antitrombine III voor de behandeling van premature zuigelingen in de niet-goedgekeurde indicatie van *Infant Respiratory Distress Syndrome* (IRDS) duiden op een verhoogd risico van intracranieële bloeding en mortaliteit terwijl het bij deze patiëntenpopulatie ontbreekt aan een bewezen gunstig effect. Daarom wordt het noodzakelijk geacht de productinformatie aan te passen om de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg attent te maken op de beschikbare gegevens over het gebruik van antitrombine III bij premature zuigelingen.

Bovendien stemde het PRAC ermee in dat er mogelijk noodzaak is om kinderartsen, neonatologen en pediatrie gemeenschappen bewust te maken van de schadelijke effecten bij premature zuigelingen via nationale communicatie, zoals noodzakelijk wordt geacht door nationale bevoegde instanties.

De belangrijkste boodschappen van de evaluatie zijn de volgende:

- Antitrombine III is geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van trombo-embolische complicaties bij verworven en aangeboren antitrombinedeficiëntie.
- Antitrombine III is niet goedgekeurd voor gebruik bij premature zuigelingen met *Infant Respiratory Distress Syndrome* (IRDS).
- Gegevens duiden op een verhoogd risico van intracranieële bloeding en mortaliteit wanneer antitrombine III wordt toegediend bij premature zuigelingen met IRDS^{1,2,3}, en
- Er is geen gunstig effect aangetoond wanneer antitrombine III wordt toegediend aan premature zuigelingen met IRDS.^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Met het oog op de gegevens die in de gecontroleerde PSUR's staan, achtte het PRAC daarom dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die antitrombine III bevatten gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het 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 antitrombine iii is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) antitrombine iii 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 antitrombine iii 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 onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Pediatrische patiënten

[...]

Gegevens van klinische onderzoeken en systematische evaluaties met betrekking tot het gebruik van antitrombine III voor de behandeling van premature zuigelingen in de niet-goedgekeurde indicatie van *Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)* duiden op een verhoogd risico van intracraniële bloeding en mortaliteit terwijl het bij deze patiëntenpopulatie ontbreekt aan een bewezen gunstig effect.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29 oktober 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 december 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for antithrombin iii, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Data fra kliniske studier, herunder systematiske vurderinger vedrørende bruk av antitrombin III til behandling av premature spedbarn ved ikke-godkjent indikasjon på spedbarn med respiratorisk distresssyndrom (IRDS), antyder en økt risiko for intrakraniell blødning og dødelighet i mangel av en påvist gunstig effekt hos denne pasientpopulasjonen. Det er derfor nødvendig å oppdatere produktinformasjonen for å advare helsepersonell om tilgjengelige data angående bruk av antitrombin III hos premature spedbarn.

Videre er PRAC enige om at det kan være behov for å øke bevisstheten hos barneleger, neonatologer og pediatrike foreninger om de skadelige effektene hos premature spedbarn via nasjonal kommunikasjon, alt etter hva som anses nødvendig av nasjonale kompetente myndigheter.

De sentraler budskapene fra gjennomgangen er følgende:

- Antithrombin III er indisert for profylakse og behandling av tromboemboliske komplikasjoner ved ervervet og arvelig mangel på antitrombin.
- Antithrombin III er ikke godkjent for bruk hos premature spedbarn med respiratorisk distresssyndrom (IRDS),
- Dataene tyder på en økt risiko for interkranieell blødning og dødelighet når antithrombin III administreres til premature spedbarn som har IRDS^{1,2,3}, og
- Det er ikke påvist noen gunstig effekt når antitrombin III gis til premature barn med IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Derfor har PRAC - i lys av tilgjengelige data som presenteres i de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR), bestemt at endringer av produktinformasjonen for legemidler som inneholder antithrombin III, er underbygget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for antithrombin iii mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder antithrombin iii er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder antithrombin iii er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Det bør tilføyes følgende advarsel:

Paediatriskc populasjon

[...]

Data fra kliniske studier, herunder systematiske vurderinger vedrørende bruk av antitrombin III ved ikke-godkjent indikasjon til behandling av premature spedbarn med respiratorisk distresssyndrom (IRDS), antyder en økt risiko for intrakraniell blødning og dødelighet i mangel av en påvist gunstig effekt.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	29. oktober 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28. desember 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), dotyczących antytrombiny III, wnioski naukowe są następujące:

Dane z badań klinicznych, w tym dane z systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu: leczenie zespołu niewydolności oddechowej noworodków (IRDS, ang. Infant Respiratory Distress Syndrome), świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu, bez wykazywania korzystnego działania w tej grupie pacjentów. W związku z tym uważa się za konieczne aktualizację druków informacyjnych produktów leczniczych w celu doniesienia personelowi medycznemu o dostępnych danych dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków.

Ponadto komitet PRAC zgadza się, że konieczne może być zwiększenie wśród pediatrów, neonatologów i towarzystw pediatricznych świadomości szkodliwych działań u wcześniaków, za pośrednictwem krajowych komunikatów w zakresie uznanym za konieczny przez właściwe organy krajowe.

Kluczowe informacje z tego przeglądu są następujące:

- Antytrombina III jest wskazana do stosowania w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych i zapobieganiu im u pacjentów z nabytym lub wrodzonym niedoborem antytrombiny.
- Nie zatwierdzono stosowania antytrombiny III u wcześniaków w leczeniu zespołu niewydolności oddechowej noworodków (IRDS).
- Dostępne dane świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu wcześniaków z IRDS, jeśli podaje się im antytrombinę III^{1,2,3}.

oraz

- Nie wykazano korzystnego działania antytrombiny III podawanej wcześniakom z IRDS^{1,2,3}.

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

W związku z powyższym, w świetle danych przedstawionych w przeanalizowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających antytrombinę III są uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących antytrombiny III grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną antytrombinę III pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy

dotkające produktów leczniczych zawierających antytrombinę III są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Dzieci i młodzież

[...]

Dane z badań klinicznych i z systematycznych przeglądów dotyczących stosowania antytrombiny III u wcześniaków w niezatwierdzonym wskazaniu: leczenie zespołu niewydolności oddechowej noworodków (IRDS, ang. Infant Respiratory Distress Syndrome), świadczą o zwiększonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego i zgonu, bez wykazywania korzystnego działania w tej grupie pacjentów.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	29 października 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28 grudnia 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ções) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para antitrombina iii, as conclusões científicas são as seguintes:

Dados de ensaios clínicos incluindo análises sistemáticas relativos à utilização de antitrombina III para o tratamento de bebés prematuros na indicação não aprovada de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Bebê (SDRB) sugerem um risco aumentado de hemorragia intracraniana e mortalidade na ausência de um efeito benéfico demonstrado nesta população de doentes. Por conseguinte, considera-se necessária a atualização da informação do medicamento para advertir os profissionais de saúde quanto aos dados disponíveis sobre a utilização de antitrombina III em bebés prematuros.

Além disso, o PRAC concordou que poderá haver necessidade de chamar a atenção dos pediatras, neonatologistas e sociedades pediátricas para os efeitos nefastos nos bebés prematuros através de comunicação nacional, conforme considerado necessário pelas Autoridades Nacionais Competentes.

As mensagens principais resultantes da análise são as seguintes:

- A antitrombina III é indicada para a profilaxia e tratamento de complicações tromboembólicas na deficiência adquirida e hereditária de antitrombina.
- A antitrombina III não está autorizada a ser utilizada em bebés prematuros com Síndrome de Dificuldade Respiratória do Bebê (SDRB).
- Os dados sugerem um risco aumentado de hemorragia intracraniana e mortalidade quando a antitrombina III é administrada a bebés prematuros com SDRB^{1,2,3}, e
- Não foi demonstrado qualquer efeito benéfico quando se administra antitrombina III a bebés prematuros com SDRB^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Por conseguinte, tendo em vista os dados apresentados nos RPS revistos, o PRAC considerou que as alterações à informação do medicamento dos medicamentos contendo antitrombina III se justificavam.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à antitrombina iii, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém antitrombina iii se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contém antitrombina iii estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência da forma seguinte:

População pediátrica

[...]

Dados de ensaios clínicos e análises sistemáticas relativos à utilização de antitrombina III para o tratamento de bebés prematuros na indicação não aprovada de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Bebê (SDRB) sugerem um risco aumentado de hemorragia intracraniana e mortalidade na ausência de um efeito benéfico demonstrado.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	29 de outubro de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28 de dezembro de 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea
condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru antitrombină III, concluziile științifice sunt următoarele:

Datele provenite din studiile clinice, inclusiv analizele sistematice în ceea ce privește utilizarea antitrombinei III în tratamentul nou-născutului prematur pentru indicația neaprobă de sindrom de detresă respiratorie neonatală (IRDS) sugerează un risc crescut de sângerare intracraniană și mortalitate, în absența unui efect benefic demonstrat la această populație de pacienți. Prin urmare, se consideră necesară actualizarea informațiilor referitoare la produs pentru a avertiza profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la datele disponibile referitoare la utilizarea antitrombinei III la nou-născuții prematuri.

În plus, PRCC a fost de acord că ar putea fi necesară sensibilizarea pediatrilor, neonatologilor și a societăților pediatrice cu privire la efectele nocive la nou-născuții prematuri, prin comunicarea la nivel național, așa cum se consideră necesar de către autoritățile naționale competente.

Mesajele-cheie conținute în evaluare sunt următoarele:

- Antitrombina III este indicată în profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice în deficitul ereditar sau dobândit de antitrombină.
- Antitrombina III nu este autorizată pentru utilizare la nou-născuți prematuri cu sindrom de detresă respiratorie neonatală (IRDS).
- Datele sugerează un risc crescut de hemoragie intracraniană și mortalitate atunci când antitrombina III este administrată la nou-născuții prematuri cu IRDS^{1,2,3} și
- Nu a fost demonstrat niciun efect benefic la administrarea antitrombinei III la nou-născuții prematuri cu IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt și colab. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, Nr. 2 (1998), pg. 470-476)

2 Bassler și colab. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, ediția 4. Art. nr.: CD005383

3 Bruschetti și colab. "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, ediția 3. Art. nr.: CD011636

Ca urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin antitrombină III au fost justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru antitrombină III, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin antitrombină III este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin antitrombină III sau care fac obiectul procedurilor

ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou **este subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

O atenționare trebuie adăugată după cum urmează:

Copii și adolescenți

[...]

Datele provenite din studiile clinice și analizele sistematice în ceea ce privește utilizarea antitrombinei III în tratamentul nou-născutului prematur pentru indicația neaprobă de sindrom de detresă respiratorie neonatală (IRDS) sugerează un risc crescut de sângerare intracraniană și mortalitate, în absența unui efect benefic demonstrat.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh septembrie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29 octombrie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 decembrie 2016

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre antitrombín III sú vedecké závery nasledovné:

Údaje z klinických skúšaní vrátane systematických preskúmaní používania antitrombínu III na liečbu predčasne narodených detí s neschválenou indikáciou syndróm respiračnej tiesne novorodenca (IRDS) naznačujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a úmrtnosti bez preukázaného priaznivého účinku v tejto populácii pacientov. Preto sa považuje za nutné aktualizovať informácie o lieku s cieľom upozorniť zdravotníckych pracovníkov na dostupné údaje o používaní antitrombínu III u predčasne narodených detí.

Výbor PRAC navyše súhlasil s tým, že môže byť potrebné zvýšiť informovanosť pediatrov, neonatológov a pediatrických spoločností o škodlivých účinkoch u predčasne narodených detí prostredníctvom vnútroštátnych oznámení podľa uváženia príslušných vnútroštátnych orgánov.

Kľúčové informácie z preskúmania:

- antitrombín III je indikovaný na profylaxiu a liečbu tromboembolických komplikácií pri získanom a vrodennom deficite antitrombínu,
- antitrombín III nie je schválený na použitie u predčasne narodených detí so syndrómom respiračnej tiesne novorodenca (IRDS),
- údaje naznačujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a úmrtnosti pri podávaní antitrombínu III predčasne narodeným deťom s IRDS^{1,2,3} a
- pri podávaní antitrombínu III predčasne narodeným deťom s IRDS^{1,2,3} sa nepreukázal žiadny priaznivý účinok.

1 Schmidt et al. „A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome“, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476

2 Bassler et al. „Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants“ Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschettini et al. „Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants“ Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Vzhľadom na predložené údaje v revidovaných PSUR sa preto PRAC domnieva, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich antitrombín III boli odôvodnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre antitrombín III je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) antitrombín III je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj

pre ďalšie lieky obsahujúce antitrombín III, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať toto upozornenie:

Pediatrická populácia

[...]

Údaje z klinických skúšaní a systematických preskúmaní používania antitrombínu III na liečbu predčasne narodených detí s neschválenou indikáciou syndróm respiračnej tiesne novorodenca (IRDS) naznačujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a úmrtnosti bez preukázaného priaznivého účinku.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29. októbra 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28. decembra 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za antitrombin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Podatki iz kliničnih preskušanj, vključno s sistematičnimi pregledi podatkov o uporabi antitrombina III za zdravljenje nedonošenčkov za neodobreno indikacijo sindrom dihalne stiske pri dojenčkih (IRDS, *Infant Respiratory Distress Syndrome*) kažejo na povečano tveganje za možganske krvavitve in smrtnost, brez dokazanih koristnih učinkov pri tej populaciji bolnikov. Zato je treba informacije o zdravilu posodobiti, da se zdravstvene delavce opozori na razpoložljive podatke o uporabi antitrombina III pri nedonošenčkih.

PRAC se je poleg tega strinjal s pristojnimi nacionalnimi organi, da je treba pediatre, neonatologe in pediatrična združenja bolj ozaveščati o škodljivih učinkih pri nedonošenčkih s pomočjo nacionalne komunikacije.

Ključna sporočila pregleda so:

- Antitrombin III je indiciran za preprečevanje in zdravljenje trombemboličnih zapletov pri pridobljenem in podedovanem pomanjkanju antitrombina.
- Antitrombin III nima dovoljena za uporabo pri nedonošenčkih s sindromom dihalne stiske pri dojenčkih (IRDS, *Infant Respiratory Distress Syndrome*).
- Podatki kažejo na povečano tveganje možganskih krvavitev in smrtnosti pri dajanju antitrombina III nedonošenčkom z IRDS^{1,2,3} in
- koristni učinki dajanja antitrombina III nedonošenčkom z IRDS niso bili dokazani^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 158, št. 2 (1998), strani 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, izdaja 4. št. članka: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, izdaja 3. št. članka: CD011636

Ob upoštevanju podatkov v pregledanem(-ih) redno posodobljenem(-ih) poročilu(-ih) o varnosti zdravila odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo antitrombin III, spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za antitrombin III je skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) antitrombin III nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo antitrombin III, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za

pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Opozorila je treba dodatki kot sledi:

Pediatrična populacija

[...]

Podatki iz kliničnih preskušanj in sistematični pregledi podatkov o uporabi antitrombina za zdravljenje nedonošenčkov za neodobreno indikacijo sindrom dihalne stiske pri dojenčkih (IRDS, *Infant Respiratory Distress Syndrome*) kažejo na povečano tveganje za možganske krvavitve in smrtnost, brez dokazanih koristnih učinkov.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29. oktober 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28. december 2016

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för antitrombin III dras följande vetenskapliga slutsatser:

Data från kliniska prövningar inklusive systematiska granskningar avseende användningen av antitrombin III för behandlingen av prematura spädbarn vid den icke godkända indikationen IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) tyder på en ökad risk för intrakraniell blödning och mortalitet utan någon påvisad välgörande effekt i denna patientpopulation. Därför bedöms det vara nödvändigt att uppdatera produktinformationen för att varna hälso- och sjukvårdspersonal avseende tillgängliga data om användningen av antitrombin III för prematura spädbarn.

Vidare instämmer PRAC i att det kan finnas ett behov av att öka medvetenheten hos barnläkare, neonatologer och barnläkarföreningar om de skadliga effekterna hos prematura spädbarn via nationella meddelanden, så som bedöms nödvändigt av nationella behöriga myndigheter.

Viktiga budskap från granskningen är följande:

- Antitrombin III är avsett för profylax och behandling av tromboemboliska komplikationer vid förvärvad och hereditär brist på antitrombin.
- Antitrombin III är inte godkänt för användning till prematura spädbarn med IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome).
- Data tyder på en ökad risk för intrakraniell blödning och mortalitet när antitrombin III administreras till prematura spädbarn med IRDS^{1,2,3}, och
- Ingen välgörande effekt har påvisats när antitrombin III administreras till prematura spädbarn med IRDS^{1,2,3}

1 Schmidt et al. "A Placebo-controlled Randomized Trial of Antithrombin Therapy in Neonatal Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, No. 2 (1998), pp. 470-476)

2 Bassler et al. "Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005383

3 Bruschetti et al, "Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants" Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011636

Med tanke på de data som presenteras i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna anser PRAC att det krävs ändringar i produktinformationen om läkemedel som innehåller antitrombin III.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för antitrombin III anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller antitrombin iii är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller antitrombin III för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Pediatrik population

[...]

Data från kliniska prövningar och systematiska granskningar avseende användningen av antitrombin III för behandlingen av prematura spädbarn vid den icke godkända indikationen IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) tyder på en ökad risk för intrakraniell blödning och mortalitet men ingen påvisad nytta.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	29 oktober 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2016