



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 October 2015  
EMA/64666/2016  
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: argatroban

Procedure no.: PSUSA/00009057/201501



## **Annex I**

**Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations**

## **Scientific conclusions**

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for argatroban, the scientific conclusions are as follows:

For cerebral haemorrhage, the cumulative number of Adverse Drug Reactions (ADRs) of “Haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ)” was 225, which consisted mainly of haemorrhagic cerebral infarction (126 cases), and cerebral haemorrhage (50). In Eudravigilance it has been reported 27 cases with “cerebral haemorrhage”. Upon review of post-marketing cases cerebral haemorrhage, the PRAC considered that there is a trend towards a causal association with argatroban.

Therefore, in view of available data regarding argatroban, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing argatroban, were warranted.

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

## **Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations**

On the basis of the scientific conclusions for argatroban the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance argatroban is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing argatroban 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 products**

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

- Section 4.8

**‘Cerebral haemorrhage’** should be added under the **‘Blood and lymphatic system disorders’** System Organ Class with a frequency category of ‘not known’, according to the post marketing experience.

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

4. Possible side effects

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

**Cases of bleeding into the brain have been reported.**

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

### **Timetable for the implementation of the agreement**

|                                                                                                                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Adoption of CMDh agreement:                                                                                               | October 2015 CMDh meeting |
| Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:                       | 5 December 2015           |
| Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder): | 3 February 2016           |

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC за ПАДБ за аргатробан, научните заключения са както следва:

По отношение на мозъчен кръвоизлив, общият брой нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с хеморагични цереброваскуларни инциденти е 225, които се състоят предимно от хеморагичен мозъчен инсулт (126 случая) и мозъчен кръвоизлив (50). В Eudravigilance са съобщени 27 случая на мозъчен кръвоизлив. Въз основа на анализа на случаите на мозъчен кръвоизлив в постмаркетинговия период, PRAC счита че е възможна причинно-следствена връзка с аргатробан.

Ето защо, с оглед на наличните данни относно аргатробан, PRAC счита че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи аргатробан са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешенията за употреба**

Въз основа на научните заключения за аргатробан CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество аргатробан, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи аргатробан, 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 лекарствени продукти, разрешени по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (нов текст - подчертан и удебелен, изтрит текст - ~~зачертан~~)**

- Точка 4.8

„Мозъчен кръвоизлив“ трябва да бъде добавен в системно-органен клас Нарушения на кръвта и лимфната система, с категория за честота: „с неизвестна честота“, в зависимост от постмаркетинговия опит

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (нов текст - подчертан и удебелен, изтрит текст - ~~зачертан~~)**

#### 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)

**Съобщени са случаи на мозъчен кръвоизлив.**

### **Приложение III**

**График за прилагане на настоящото становище**

## График за изпълнение на решението

|                                                                                                                            |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Приемане на решението на CMDh:                                                                                             | октомври 2015г. среща на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:                                   | 5 декември 2015г.                          |
| Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 3 февруари 2016г.                          |

## **Příloha I**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) argatrobanu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V souvislosti s mozkovým krvácením, celkový počet nežádoucích účinků hemoragických mozkových příhod (SMQ) byl 225, což zahrnovalo především hemoragický infarkt mozku (126 případů) a mozkové krvácení (50). V systému Eudravigilance bylo hlášeno 27 případů s „mozkovým krvácením“. Po přezkoumání poregistračních případů mozkového krvácení výbor PRAC usoudil, že existuje trend směrem ke kauzální souvislosti s argatrobanem.

Proto na základě dostupných údajů týkajících se argatrobanu považuje výbor PRAC změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících argatroban za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se argatrobanu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku argatroban je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

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

## **Příloha II**

### **Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je podtržen a tučný, odstraněný text je ~~přeškrtnut~~)**

- bod 4.8

**„Mozkové krváčení“** je třeba přidat pod třídu orgánového systému **„Poruchy krve a lymfatického systému“** s frekvencí výskytu „není známo“, a to na základě poregistračních zkušeností.

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je podtržen a tučný, odstraněný text je ~~přeškrtnut~~)**

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit frekvenci výskytu)

**Byly hlášeny případy krváčení do mozku.**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

|                                                                                           |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Schválení závěrů skupinou CMDh:                                                           | na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2015 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:                   | 05/12/2015                            |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 03/02/2016                            |

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von den Bedingungen der Marktzulassungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung der vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) erstellten regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report, PSURs) bezüglich Argatroban lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

In Bezug auf Hirnblutungen betrug die Gesamtzahl der unerwünschten Arzneimittelreaktionen (Adverse Drug Reactions, ADRs) im Sinne von „mit Blutungen einhergehende zerebrovaskuläre Zustände (standardisierte MedDRA-Abfragen)“ 225 und umfasste hauptsächlich ischämische Schlaganfälle (126 Fälle) und Hirnblutungen (50). In Eudravigilance wurden 27 Fälle von „Hirnblutungen“ berichtet. Nach Prüfung der Fälle von Hirnblutungen nach der Marktzulassung war der PRAC der Meinung, dass es einen Trend zu einem kausalen Zusammenhang mit Argatroban gibt.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten über Argatroban der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Argatroban, enthalten, notwendig seien.

Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Coordination group for Mutual recognition and Decentralized procedure, CMDh) stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

## **Gründe für die Empfehlung der Abweichung von den Bedingungen der Marktzulassungen**

Basierend auf den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Argatroban ist die CMDh der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Argatroban enthalten, günstig ist, sofern die vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation durchgeführt werden.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser einzelnen PSUR-Bewertung sind, abgeändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Argatroban enthalten in der EU zugelassen sind oder zukünftigen Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh, diese Zulassungen entsprechend abzuändern sind.

## **Anhang II**

**Änderungen der Produktinformationen der im jeweiligen Land zugelassenen Arzneimittel**

**Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation: (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)**

- Abschnitt 4.8

**„Intrazerebrale Blutung“** sollte unter der Systemorganklasse **„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“** mit einer Häufigkeitskategorie von „unbekannt“ gemäß den nach der Marktzulassung gewonnenen Erkenntnissen hinzugefügt werden.

**Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Packungsbeilage: (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~)**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Es wurde über Fälle von Gehirnblutungen berichtet.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Position**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Vereinbarung**

|                                                                                                                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Annahme der Vereinbarung der CMDh:                                                                                        | Oktober 2015, CMDh-Tagung |
| Einreichen der Übersetzungen der Anhänge dieser Vereinbarung bei den zuständigen nationalen Behörden:                     | 5. Dezember 2015          |
| Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Unterbreitung der Abweichung durch den Inhaber der Marktzulassung): | 3. Februar 2016           |

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for argatroban er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

For hjerneblødning vedkommende var det samlede antal uønskede bivirkninger ved "hæmoragiske cerebralvaskulære tilstande (SMQ) " 225, som primært bestod af hæmoragisk cerebral infarkt (126 tilfælde) og hjerneblødning (50). I Eudravigilance er der rapporteret 27 tilfælde med "hjerneblødning". Ved gennemgang af tilfældene af hjerneblødning efter markedsføringen vurderede PRAC, at der er tendens i retning af årsagssammenhæng med argatroban.

PRAC vurderede på baggrund af de tilgængelige data for argatroban, at der var berettigelse for ændring af produktinformationen for lægemidler, der indeholder argatroban.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for argatroban er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel, der indeholder det aktive stof argatroban, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende argatroban aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler**

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumet (ny tekst er understreget og angivet i fed, slettet tekst er ~~gennemstreget~~)**

- Punkt 4.8

**"Hjerneblødning"** tilføjes under systemorganklassen "**Lidelser i blod og lymfesystem**" med hyppigheden "ukendt" i overensstemmelse med erfaringerne efter markedsføringen.

**Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst er understreget og i fed, slettet tekst er ~~gennemstreget~~)**

#### 4. Bivirkninger

Ukendt (hyppigheden kan ikke vurderes på baggrund af de tilgængelige data)

**Der er rapporteret tilfælde af blødning i hjernen.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for gennemførelse af denne udtalelse**

### **Tidsplan for implementering af aftalen**

|                                                                                                                   |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CMDh-aftalen vedtages:                                                                                            | CMDh's møde i oktober 2015 |
| Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                              | 5. december 2015           |
| Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 3. februar 2016            |

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την αργατροβάνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Όσον αφορά την εγκεφαλική αιμορραγία, ο συνολικός αριθμός των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο (ADR) «Αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών παθήσεων (SMQ)» ήταν 225, οι οποίες κυρίως περιελάμβαναν αιμορραγικό εγκεφαλικό έμφρακτο (126 περιστατικά) και εγκεφαλική αιμορραγία (50). Στην Eudravigilance αναφέρθηκαν 27 περιστατικά με «εγκεφαλική αιμορραγία». Μετά από έλεγχο των περιστατικών εγκεφαλικής αιμορραγίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, η PRAC θεώρησε ότι υπάρχει μια τάση προς την παρουσία αιτιολογικής συσχέτισης με την αργατροβάνη.

Για τον λόγο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αργατροβάνη, η PRAC θεώρησε ότι πρέπει να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αργατροβάνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αργατροβάνη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία αργατροβάνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αργατροβάνη 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 II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το νέο κείμενο σημειώνεται με υπογραμμισμένους και έντονους χαρακτήρες, το διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)**

- Παράγραφος 4.8

Το κείμενο «Εγκεφαλική αιμορραγία» θα πρέπει να προστεθεί κάτω από την κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος» με κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές», σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το νέο κείμενο σημειώνεται με υπογραμμισμένους και έντονους χαρακτήρες, το διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

**Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμορραγίας στον εγκέφαλο.**

### **Παράρτημα III**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

### Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

|                                                                                                            |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο του 2015 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:                      | 5 Δεκεμβρίου 2015                         |
| Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 3 Φεβρουαρίου 2016                        |

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones 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 argatroban, las conclusiones científicas son las siguientes:

Para la hemorragia cerebral, el número acumulativo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de “afecciones cerebrovasculares hemorrágicas (SMQ)” fue 225, que consistió principalmente de infarto cerebral hemorrágico (126 casos) y hemorragia cerebral (50). En Eudravigilance se han informado 27 casos de “hemorragia cerebral”. Tras la revisión de casos postcomercialización de hemorragia cerebral, el PRAC consideró que existe una tendencia hacia una asociación causal con argatroban. Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles sobre argatroban, el PRAC consideró que estaba justificado modificar la información de producto de los medicamentos que contengan argatroban.

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

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorización(es) de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para argatroban, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo argatroban es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la 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 argatroban 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 Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto suprimido ~~figura tachado~~)**

- Sección 4.8

"**Hemorragia cerebral**" debería añadirse a la Clasificación por Órganos y Sistemas de "**Trastornos de la sangre y el sistema linfático**" con una categoría de frecuencia tipo "no se conoce", según la experiencia de postcomercialización.

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto suprimido ~~figura tachado~~)**

#### 4. Posibles efectos secundarios

No se conoce (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Se han informado casos de sangrado en el cerebro.**

**Anexo III**  
**Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

|                                                                                                                                                           |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adopción del acuerdo del CMDh:                                                                                                                            | Reunión del CMDh en octubre de 2015 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:                                                             | 5 de diciembre de 2015              |
| Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 3 de febrero de 2016                |

## **Lisa I**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

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

Ajuhemorraagia kohta: kõrvaltoime „hemorraagilised tserebrovaskulaarsed häired (SMQ)“ esinemiste kumulatiivne arv oli 225, millest enamuse moodustasid ajuinfarktid (126 juhtumit) ja ajuhemorraagiad (50). EudraVigilance andmebaasis on registreeritud 27 ajuhemorraagia juhtumit. Turustamisjärgsete ajuhemorraagia juhtumite läbivaatamisel jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee otsusele, et neis esineb põhjusliku seose tendents argatrobani kasutamisega.

Seega, arvestades olemasolevaid andmeid argatrobani kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et argatrobani sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo tingimuste muutmise soovitusel alused**

Argatrobani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet argatroban sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses hindamises käsitletud ravimite müügilubasid tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele argatrobani sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

## **Lisa II**

**Muudatused riikliku müügiloaga ravimite ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiomaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes (uus tekst on allakriipsutatud ja paksendatud kirjas, kustutatud tekst on läbikriipsutatud).**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi 'vereringe- ja lümfiringehäired' alla lisada 'ajuhemorraagia', esinemissageduse kategooriaks 'teadmata', vastavalt turustamisjärgsetele andmetele.

**Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes (uus tekst on allakriipsutatud ja paksendatud kirjas, kustutatud tekst on läbikriipsutatud).**

#### 4. Võimalikud kõrvalnähud

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa esinemissagedust hinnata)

**Teatatud on ajuverejooksu juhtudest.**

### **Lisa III**

**Käesoleva seisukoha rakendamise ajakava**

## Kokkuleppe rakendamise ajakava

|                                                                                     |                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:                  | oktoobris 2015, Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015 oktoobri koosolek |
| Kokkuleppe tõlgitud lisade edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:         | 5. detsember 2015. a                                                             |
| Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse): | 3. veebruar 2016. a                                                              |

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt argatrobaania } koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Aivoverenkierron verenvuotohäiriöiden kumulatiivinen haittavaikutusten määrä oli 225; niistä suurin osa oli verenvuotoon yhdistettyjä aivoinfarkteja (126 tapausta) ja aivoverenvuotoja (50). Eudravigilancelle on ilmoitettu 27 aivoverenvuototapauksesta. PRAC on tullut markkinoilletulon jälkeisten aivoverenvuototapausten pohjalta siihen tulokseen, että taipumusta kausaaliseen suhteeseen argatrobaanin kanssa on nähtävissä.

PRAC on siksi argatrobaanista saatavilla olevien tietojen perusteella sitä mieltä, että **argatrobaania sisältävien lääkevalmisteiden** valmistetietoihin on perusteltua tehdä muutoksia.

CMDh hyväksyy PRAC:n tieteelliset johtopäätökset.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Argatrobaania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että argatrobaania sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa 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 muitakin argatrobaania sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettava teksti ~~yliviivattu~~)**

- Kohta 4.8

Markkinoille tulon jälkeen kerättyjen tietojen pohjalta elinjärjestelmään "**Veri ja imukudos**" on lisättävä "**Aivoverenvuoto**" ja sen yleisyydeksi "tuntematon".

**Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettava teksti ~~yliviivattu~~)**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Aivojensisäisestä verenvuodosta on tehty ilmoituksia.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen täytäntöönpanon aikataulu

|                                                                                                 |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| CMDh:n päätöksen hyväksyminen:                                                                  | CMDh:n kokous lokakuun 2015 |
| Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:    | 5.12.2015                   |
| Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 3.2.2016                    |

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

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

Pour l'hémorragie cérébrale, le nombre cumulatif d'effets indésirables (EI) « États cérébrovasculaires hémorragiques (SMQ) » était de 225, principalement des infarctus cérébraux hémorragiques (126 cas) et des hémorragies cérébrales (50). Dans Eudravigilance, 27 cas d'« hémorragie cérébrale » ont été rapportés. À la revue des cas après commercialisation d'hémorragie cérébrale, le PRAC a considéré qu'il existe une tendance en faveur d'un lien de causalité avec l'argatroban.

C'est pourquoi, compte tenu des données disponibles concernant l'argatroban, le PRAC a considéré que des modifications concernant les informations sur le produit des médicaments contenant de l'argatroban étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'argatroban, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la substance active argatroban est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant argatroban sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront 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 médicaments autorisés au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (nouveau texte souligné et en gras, texte supprimé ~~barré~~)**

- Section 4.8

« Hémorragie cérébrale » doit être ajouté au niveau de la classe de système d'organes « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec « indéterminée » comme catégorie de fréquence, selon l'expérience après commercialisation.

**Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (nouveau texte souligné et en gras, texte supprimé ~~barré~~)**

4. Effets indésirables possibles

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Des cas de saignement dans le cerveau ont été rapportés.

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### **Calendrier de mise en œuvre de l'accord**

|                                                                                                                                           |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Adoption de l'accord du CMDh :                                                                                                            | Réunion du CMDh d'octobre 2015 |
| Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:                                                | 5 décembre 2015                |
| Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché): | 3 février 2016                 |

## **Dodatak I**

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

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće procijeni ocjena periodičkih izvješća o neškodljivosti argatrobana, znanstveni zaključci su sljedeći:

Vezano uz cerebralno krvarenje, kumulativni broj nuspojava "cerebrovaskularni hemoragijski događaji (SMQ)" bio je 225 i sastojao se uglavnom od cerebralnog infarkta (126 slučajeva) i cerebralnog krvarenja (50). U Eudravigilance bazi bilo je prijavljeno 27 slučajeva "cerebralnog krvarenja". Nakon pregleda slučajeva cerebralnog krvarenja do kojih je došlo nakon stavljanja lijeka u promet, PRAC smatra da postoji uzročno posljedična veza s argatrobanom.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke o argatrobanu, PRAC smatra da su promjene informacija o lijekovima koji sadrže argatroban opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za argatroban, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar argatroban povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje 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 trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže argatroban.

## **Dodatak II**

### **Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i masnim slovima, izbrisani tekst ~~precrtan~~)**

- Dio 4.8

**“Cerebralno krvarenje“** treba dodati unutar klasifikacije organskog sustava "**Poremećaji krvi i limfnog sustava**" s kategorijom učestalosti "nepoznato", u skladu s iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet.

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst podcrtan i masnim slovima, izbrisani tekst ~~precrtan~~)**

4. Moguće nuspojave

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

**Zabilježeni su slučajevi krvarenja u mozak.**

### **Dodatak III**

#### **Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

|                                                                                                             |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Usvajanje sporazuma CMDh-a:                                                                                 | sastanak CMDh-a u listopadu 2015. |
| Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:                                   | 5. prosinca 2015.                 |
| Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu): | 3. veljače 2016.                  |

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások  
indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az argatrobanra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekre (PSUR) vonatkozó értékelését, a következő tudományos következtetések vonhatók le:

A cerebrális vérzés esetében a „Vérzéses cerebrovasculáris betegségeket (SMQ)” érintő nemkívánatos gyógyszerhatások (ADR-ek) összesített száma 225 volt, ami nagyrészt vérzéses cerebrális infarktusból (126 eset) és cerebrális vérzésből (50 eset) állt. Az Eudravigilance adatbázisba 27 „cerebrális vérzéses” esetet jelentettek. A cerebrális vérzések forgalomba hozatal utáni eseteinek áttekintése után a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy ez a trend az argatrobannal való okozati összefüggésre utal.

Ezért az argatrobanra vonatkozó, rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy az **argatrobant tartalmazó gyógyszerkészítmények** kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetésével.

## **A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosító javaslat indoklása**

Az argatrobanra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh megállapította, hogy az argatroban hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh a jelen egyetlen PSUR hatálya alá tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek a módosítását javasolja. Annak tükrében, hogy további argatrobatrant tartalmazó gyógyszerkészítmények engedélyezése zajlik, illetve ez jövőbeli engedélyezési folyamatok tárgyát képezheti az EU-ban, a CMDh javasolja azon forgalomba hozatali engedélyek hasonló módosítását is.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerkészítmények kísérőiratainak módosításai**

**Az Alkalmazási előírás vonatkozó részeinek módosításai (új szöveg: aláhúzott és félkövér, törölt szöveg: ~~áthúzott~~)**

- 4.8 rész

A forgalomba hozatal után tapasztaltak szerint a „Cerebrális vérzés” kifejezést a „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszer kategóriában szerepeltetni kell „nem ismert” gyakorisággal.

**A Betegtájékoztató vonatkozó részeinek módosításai (új szöveg: aláhúzott és félkövér, törölt szöveg: ~~áthúzott~~)**

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság)

Agyi bevérzéses esetekről számoltak be.

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

|                                                                                                                        |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A CMDh-megállapodás elfogadása:                                                                                        | 2015. októberi CMDh gyűlés |
| A megállapodás mellékletei fordításának továbbítása az illetékes nemzeti hatóságok részére:                            | 2015. december 5.          |
| A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által: | 2016. február 3.           |

## **Viðauki I**

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

## Vísindalegar niðurstöður

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

Hvað varðar heilablæðingu var heildarfjöldi tilvika aukaverkunarinnar „blæðing í heila“ (SMQ) 225 tilvik, og voru þau að meirihluta rauðafleygdrep í heila (e. haemorrhagic cerebral infarction) (126 tilvik) og heilablæðing (50). Í EudraVigilance-gagnagrunninum hafa verið tilkynnt 27 tilvik um „heilablæðingu“. Við yfirferð á tilvikum heilablæðingar eftir markaðssetningu telur PRAC að leitni sé í átt til orsakasamhengis við argatroban.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna varðandi argatroban telur PRAC því að breytingar á upplýsingum lyfja sem innihalda argatroban hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir argatroban telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin argatroban, sé hagstætt 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 argatroban 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 samantekt á eiginleikum lyfs lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, eyddur texti er ~~gegnumstrikaður~~)**

- Kafli 4.8

Bæta ætti við „Heilablæðing“ undir líffæraflokknum „Blóð og eitlar“ með tíðni „ekki þekkt“, í samræmi við reynslu eftir markaðssetningu.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils(nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, eyddur texti er ~~gegnumstrikaður~~)

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

**Greint hefur verið frá tilvikum blæðingar í heila.**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

### Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

|                                                                                         |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Samþykki CMDh á niðurstöðunni:                                                          | CMDh fundur október 2015 |
| Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:            | 5. desember 2015         |
| Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa): | 3. febrúar 2016          |

## **Allegato I**

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

### **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per argatroban, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Per l'emorragia cerebrale, il numero cumulativo di reazioni avverse al farmaco (ADR) di “condizioni cerebrovascolari emorragiche del sistema nervoso centrale (SMQ)” è stato pari a 225, in prevalenza casi di infarto cerebrale emorragico (126) e di emorragia cerebrale (50). In Eudravigilance sono stati segnalati 27 casi con “emorragia cerebrale”. In seguito all'esame dei casi post-marketing di emorragia cerebrale, il PRAC ha ritenuto che vi sia una tendenza verso un nesso di causalità con argatroban.

Pertanto, dinanzi ai dati disponibili relativamente ad argatroban, il PRAC ha considerato giustificate le modifiche alle informazioni sui prodotti contenenti argatroban.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su argatroban il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo argatroban sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti argatroban siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione dell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio anche di essi.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo sottolineato e in neretto, testo rimosso ~~barrato~~)**

- Paragrafo 4.8

**"Emorragia cerebrale"** deve essere aggiunta alla Classificazione per sistemi e organi **“Disordine del sangue e sistema linfatico”** con frequenza "non nota", sulla base dell'esperienza post-marketing.

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in neretto, testo rimosso ~~barrato~~)**

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

**Sono stati segnalati casi di emorragia cerebrale.**

**Allegato III**

**Calendario per l'attuazione del presente parere**

**Calendario per l'attuazione del parere**

|                                                                                                                                                           |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh:                                                                                                                             | riunione del CMDh di ottobre 2015 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:                                                               | 5 dicembre 2015                   |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 3 febbraio 2016                   |

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto argatrobano periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Cerebrinio kraujavimo suvestinis „Hemoraginių cerebrovaskulinių būklių (SMQ)“ nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) skaičius buvo 225, kurių daugumą sudarė hemoraginis smegenų infarktas (126 atvejai) ir cerebrinis kraujavimas (50 atvejų). „*Eudravigilance*“ nurodyti 27 „cerebrinio kraujavimo“ atvejai. Peržiūrėjusi poregistracinio stebėjimo metu nustatytus cerebrinio kraujavimo atvejus, *PRAC* laikosi nuomonės, kad galima įžvelgti priežastinio argatrobano ryšio tendenciją.

Taigi, atsižvelgiant į turimus duomenis apie argatrobaną, *PRAC* laikosi nuomonės, kad būtini vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra argatrobano, vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

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 argatrobano, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) argatrobano, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti 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 argatrobano, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

## **II priedas**

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų  
pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, šalinamas tekstas ~~perbrauktas~~)**

- 4.8 skyrius

**„Cerebrinis kraujavimas“** turi būti įrašytas prie organų sistemų klasės „**Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai**“, nurodant dažnio kategoriją „dažnis nežinomas“, remiantis poregistracinio stebėjimo patirtimi.

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, šalinamas tekstas ~~perbrauktas~~)**

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

**Buvo pranešta apie kraujavimo į smegenis atvejus.**

### **III priedas**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

|                                                                                                                     |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>                                                                                    | 2015 m. spalio mėn. CMDh posėdis |
| Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms                                      | 2015 m. gruodžio mėn. 5 d.       |
| Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas) | 2016 m. vasario mėn. 3 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 argatrobāna PADZ, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Vērtējot cerebrālu asiņošanu, kopējais nevēlamās blakusparādības (*Adverse Drug Reactions, ADRs*) “Hemorāģiski cerebrovaskulāri stāvokļi (SMQ)” gadījumu skaits bija 225, ko galvenokārt veidoja hemorāģiska insulta gadījumi (126) un cerebrālas asiņošanas gadījumi (50). *Eudravigilance* sistēmā ziņots par 27 “cerebrālas asiņošanas” gadījumiem. Pārskatot pēcreģistrācijas datus par cerebrālu asiņošanu, PRAC uzskatīja, ka ir vērojama tendence uz cēloņsakarību ar argatrobānu.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par argatrobānu, PRAC uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas argatrobānu saturošu zāļu informācijā.

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

## **Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par argatrobānu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu argatrobānu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktais izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur argatrobānu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts svītrots)**

- 4.8. apakšpunkts

Atbilstoši pēcreģistrācijas pieredzei zem sistēmas orgānu klases **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** jāpievieno pozīcija **"Cerebrāla asiņošana"** ar biežuma kategoriju "nav zināmi".

**Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts svītrots)**

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

**Ir zinots par galvas smadzeņu asiņošanas gadījumiem.**

III pielikums

**Šīs nostājas ieviešanas grafiks**

## **Vienošanās ieviešanas grafiks**

|                                                                                                                |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| CMDh vienošanās pieņemšana:                                                                                    | 2015. gada oktobra CMDh sanāksme |
| Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:                                       | 2015. gada 5. decembris          |
| Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu): | 2016. gada 3. februāris          |

## **Vienošanās ieviešanas grafiks**

|                                                                                                                |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| CMDh vienošanās pieņemšana:                                                                                    | 2015. gada oktobra CMDh sanāksme |
| Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:                                       | 2015. gada 5. decembris          |
| Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu): | 2016. gada 3. februāris          |

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal argatroban, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Għal emorraġija ċerebrali, in-numru kumulattiv ta' Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina (ADRs - Adverse Drug Reactions) ta' "Kundizzjonijiet ċerebrovaskulari emorraġiċi (SMQ)" kien ta' 225, li prinċipalment jikkonsistu f'infart ċerebrali emorraġiku (126 każ), u emorraġija ċerebrali (50). F'Eudravigilance ġew irrapportati 27 każ b'"emorraġija ċerebrali". Wara r-reviżjoni tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' emorraġija ċerebrali, il-PRAC ikkunsidra li hemm xejra lejn assoċjazzjoni kawżali ma' argatroban.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar argatroban, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom argatroban kienu ġġustifikati.

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

## **Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal argatroban, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva argatroban huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom argatroban huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imhassar ~~ingassat~~)**

- Sezzjoni 4.8

“**Emorraġija ċerebrali**” għandha tiżdied taht is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi “**Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika**” b'kategorija ta' frekwenza “mhux magħrufa”, skont l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

**Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, test imhassar ~~ingassat~~)**

4. Effetti sekondarji possibbli

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

**Ġew irrapportati każijiet ta' fsada fil-mohh.**

### **Anness III**

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

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

|                                                                                                                                       |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:                                                                                                        | Laqgħa tas-CMDh ta' Ottubru 2015 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:                                    | 5 ta' Diċembru 2015              |
| Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 3 ta' Frar 2016                  |

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelen bewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor argatroban, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Voor hersenbloeding was het totale aantal geneesmiddelbijwerkingen (Adverse Drug Reactions, ADRs) van “Cerebrovasculaire bloedingsaandoeningen (SMQ)” 225, voornamelijk bestaande uit herseninfarct (126 gevallen) en hersenbloeding (50). In Eudravigilance zijn 27 gevallen gemeld met “hersenbloeding”. Bij beoordeling van de gevallen van hersenbloeding na het in de handel brengen overwoog het PRAC dat er een trend bestaat in de richting van een causaal verband met argatroban.

Daarom achtte het PRAC, de wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die **argatroban bevatten**, gerechtvaardigd, gezien de beschikbare gegevens over argotraban. .

De CMDh stemt in met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor argatroban is de CMDh van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van de geneesmiddelen die de werkzame stof argatroban bevatten gunstig is, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMDh is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze PSUSA (periodieke veiligheidsrapportages enkelvoudige beoordeling) vallen gewijzigd dient (dienen) te worden. Indien andere geneesmiddelen die argatroban bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU onderhevig zijn, beveelt de CMDh aan de betreffende vergunning(en) voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de**

**Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorhalen~~)**

- Rubriek 4.8

**‘Hersenbloeding’** moet worden toegevoegd onder de system orgaanklasse **‘Bloed- en lymfestelselaandoeningen’** met een frequentiecategorie van ‘niet bekend’, volgens de ervaring na het in de handel brengen.

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorhalen~~)**

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

**Gevallen van bloeding in de hersenen zijn gemeld.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de implementatie van deze aanbeveling**

### **Tijdschema voor implementatie van de overeenkomst**

|                                                                                                                                                  |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Vaststelling van de CMDh - overeenkomst:                                                                                                         | Oktober 2015, bijeenkomst van de CMDh |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:                                          | 5 december 2015                       |
| Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 3 februari 2016                       |

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for argatroban, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

For hjerneblødning var det kumulative antallet legemiddelbivirkninger, «hemoragisk cerebrovaskulær sykdom» (SMQ), 225. Disse besto i hovedsak av hemoragisk cerebralt infarkt (126 tilfeller), og hjerneblødning (50). Det er rapportert 27 tilfeller av «hjerneblødning» i Eudravigilance. Ved gjennomgang av tilfeller av hjerneblødning etter markedsføring, anså PRAC at det foreligger en trend mot en kausal sammenheng med argatroban.

I lys av tilgjengelige data vedrørende argatroban fant derfor PRAC at det var nødvendig å endre produktinformasjonen for legemidler som inneholder argatroban.

**CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.**

## **Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for argatroban mener CHMh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet argatroban er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

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

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler**

**Endringene som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst understreket og uthevet, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)**

- Pkt. 4.8

**«Hjerneblødning»** skal legges til under organklasser systemet '**Sykdommer i blod og lymfatiske organer**' med frekvensen «ikke kjent» i overensstemmelse med erfaring etter markedsføring.

**Endringer som tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst understreket og uthevet, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)**

#### 4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

**Det er rapportert tilfeller av hjerneblødning.**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsskjema for gjennomføring av vedtaket

|                                                                                 |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Godkjennelse av CMDh-vedtak:                                                    | Oktober 2015 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 5. desember 2015       |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT innehaver sender inn endringssøknad): | 3. februar 2016        |

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla argatroban, wnioski naukowe są następujące:

Dla hasła „udar krwotoczny mózgu” łączna liczba niepożądanych reakcji wyszczególnionych w standardowych zapytaniach słownika MedDRA (SMQ) jako „Zaburzenia dotyczące krwawienia mózgowego” wynosiła 225, w tym 126 przypadków krwotocznego zawału mózgu i 50 przypadków krwotocznego udaru mózgu. 27 przypadków „krwotocznego udaru mózgu” zostało zarejestrowanych w bazie EudraVigilance. Uwzględniając przypadki udaru krwotocznego mózgu zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, PRAC stwierdza możliwość istnienia związku przyczynowego pomiędzy wystąpieniem niepożądanego działania reakcji a stosowaniem leku zawierającego argatroban.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych dotyczących substancji argatroban PRAC uznaje, że konieczne jest wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących leków zawierających argatroban.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących argatroban CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną argatroban jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające argatroban są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego (nowe sformułowania zostały podkreślone i wytłuszczone, natomiast sformułowania odrzucone zostały ~~przekreślone~~)**

- Punkt 4.8

Uwzględniając przypadki zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu, w klasyfikacji układ/narząd należy dodać „Krwotoczny udar mózgu” w kategorii „Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego”, z oznaczeniem częstotliwości: nieznana.

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta (nowe sformułowania zostały podkreślone i wytłuszczone, natomiast sformułowania odrzucone zostały ~~przekreślone~~)**

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Nieznana (dostępne dane nie pozwalają oszacować częstotliwości)

**Stwierdzono przypadki krwawienia do mózgu.**

### **Aneks III**

**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## **Terminarz wprowadzania postanowienia w życie**

|                                                                                                                   |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Przyjęcie postanowienia przez CMDh:                                                                               | posiedzenie CMDh w październiku 2015 r. |
| Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:                                       | 5 grudnia 2015 r.                       |
| Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny): | 3 lutego 2016 r.                        |

## **Anexo I**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## **Conclusões científicas**

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

No que se refere a hemorragia cerebral, o número cumulativo de reacções adversas ao medicamento (RAM) de "Patologias vasculares cerebrais hemorrágicas" foi de 225, consistindo principalmente em enfarte cerebral hemorrágico (126 cases) e hemorragia cerebral (50). O relatório da EudraVigilance comunicou 27 casos de "hemorragia cerebral". Após análise de hemorragia cerebral em casos após introdução no mercado, o PRAC considerou que há uma tendência para uma associação causal ao argatroban.

Assim, considerando os dados disponíveis relativos ao argatroban, o PRAC considerou que as alterações propostas na informação de **medicamentos contendo argatroban** estavam fundamentadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao argatroban, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa argatroban é favorável 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 contendo argatroban estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização 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 Resumo das Características do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto eliminado ~~rasurado~~)**

- Secção 4.8

A expressão "**hemorragia cerebral**" deve ser acrescentada sob a classe de sistemas de órgãos "**Doenças do sangue e do sistema linfático**", com uma categoria de frequência "desconhecido", de acordo com a experiência após introdução no mercado.

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

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

**Foram comunicados casos de hemorragia intracerebral.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

### **Calendário para a implementação do acordo**

|                                                                                                                                                          |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Adoção do acordo do CMDh:                                                                                                                                | Reunião do CMDh em Outubro de 2015 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:                                                                     | 5 de Dezembro de 2015              |
| Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA <sub>IN</sub> pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 3 de Fevereiro de 2016             |

## **Anexa I**

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

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru argatroban, concluziile științifice sunt următoarele:

În cazul hemoragiei cerebrale, numărul total de Reacții Adverse la Medicamente (ADR) pentru „Boli cerebro-vasculare cu hemoragie (SMQ)” este de 225, dintre care majoritatea sunt infarcturi cerebrale hemoragice (126 cazuri) și hemoragie cerebrală (50). În sistemul Eudravigilance au fost raportate 27 de cazuri de „hemoragie cerebrală”. Ca urmare a verificării cazurilor de hemoragie cerebrală de după comercializare, PRAC a considerat că există o tendință de asociere cauzală a acestora cu argatrobanul.

Așadar, datorită datelor despre argatroban, PRAC a considerat că modificarea informațiilor despre medicamentele care conțin argatroban, este justificată.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru argatroban, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active argatroban este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 argatroban 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 Rezumatul caracteristicilor produsului (text nou subliniat și îngroșat, textul șters ~~tăiat cu o linie~~)**

- Secțiunea 4.8

**„Hemoragia cerebrală”** trebuie adăugată în Clasa Sistemelor de Organe denumită **„Afecțiuni ale sistemului limfatic și sangvin”**, în categoria „frecvență necunoscută”, în funcție de incidența de după comercializare.

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou subliniat și îngroșat, textul șters ~~tăiat cu o linie~~) (text nou subliniat și îngroșat, textul șters ~~tăiat cu o linie~~)**

#### 4. Posibile efecte secundare

Necunoscute (frecvența nu poate fi dedusă din datele disponibile în prezent)

**Au fost raportate cazuri de. de sângerare la nivelul creierului.**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

|                                                                                                                                                      |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Adoptarea acordului CMDh:                                                                                                                            | Octombrie 2015 reuniunea CMDh |
| Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:<br>:                                                            | 5 decembrie 2015              |
| Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip $IA_{IN}$ de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 3 februarie 2016              |

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

## Vedecké závery

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

Pri krvácaní do mozgu bol kumulatívny počet nežiadúcich reakcií lieku (ADR) „hemoragické cerebrovaskulárne udalosti (SMQ)“ v rozsahu 225, pričom pozostával vo väčšine z hemoragického cerebrálneho infarktu (126 prípadov) a z krvácania do mozgu (50). Cez sieť Eudravigilance sa nahlásilo 27 prípadov „krvácania do mozgu“. Po preskúmaní prípadov krvácania do mozgu po uvedení lieku na trh výbor PRAC zvážil, že existuje trend smerujúci ku kauzálnemu spojeniu s argatrobánom.

Preto s ohľadom na dostupné údaje týkajúce sa argatrobánu výbor PRAC rozhodol, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku týkajúce sa liekov s obsahom argatrobánu.

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

## Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre argatrobán je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo argatrobán je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce argatrobán, 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 registrované lieky**

**Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a hrubým písmom, odstránený text ~~prečiarknutý~~)**

- Časť 4.8

**"Krvácanie do mozgu"** sa má pridať do triedy orgánových systémov „**Poruchy krvi a lymfatického systému**“ s kategóriou výskytu „neznámy“, a to v súlade so skúsenosťami po uvedení lieku na trh.

**Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a hrubým písmom, odstránený text ~~prečiarknutý~~)**

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Nie sú známe (výskyt sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

**Nahlásili sa prípady krvácania do mozgu.**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

### Časový harmonogram na vykonanie dohody

|                                                                                                       |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Prijatie dohody CMDh:                                                                                 | Zasadnutie CMDh v októbri 2015 |
| Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:                                  | 5. december 2015               |
| Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 3. február 2016                |

## **Priloga I**

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

## **Znanstveni zaključki**

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

V zvezi z cerebralno hemoragijo je bilo kumulativno število neželenih učinkov na zdravilo (ADR) "Hemoragični cerebrovaskularnih stanj (SMQ — standardizirana meDRA poizvedba)" 225, od tega je šlo v večini primerov za hemoragičen cerebralni infarkt (126 primerov) in cerebralno hemoragijo (50). V omrežju Eudravigilance so poročali o 27 primerih "cerebralne hemoragije". Po pregledu primerov cerebralne hemoragije po začetku trženja PRAC meni, da obstaja razvoj v smeri vzročne zveze z argatroban.

Zato na podlagi razpoložljivih podatkov o argatroban PRAC meni, da so bile spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo argatroban, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo argatroban, 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 za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo podčrtano in okrepljeno, izbrisano besedilo ~~prečrtaj~~)**

- Razdelek 4.8

"**Možganska krvavitev**" dodati pod "**Motnje krvnega obtoka in limfnega sistema**" Organski sistem s kategorijo pogostosti "neznano" glede na izkušnje po začetku trženja

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (**novo besedilo podčrtano in okrepljeno, izbrisano besedilo ~~prečrtaj~~**)

#### 4. Možni stranski učinki

Ni znano (na podlagi razpoložljivih podatkov ni možno oceniti pogostosti)

**Poročali so o primerih možganskih krvavitev.**

**Priloga III**  
**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev odločitve

|                                                                                                               |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Odločitev skupine CMDh:                                                                                       | Zasedanje skupine CMDh Oktober 2015 |
| Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:                                      | 5. december 2015                    |
| Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 3. februar 2016                     |

## **BILAGA I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för argatroban är de vetenskapliga slutsatserna följande:

För hjärnblödning var det kumulativa antalet biverkningar av ”blödande cerebrovasculärt tillstånd” 225, vilka till största delen bestod av blödande hjärninfarkt (126 fall) och hjärnblödning (50). Eudravigilance har rapporterat 27 fall med ”hjärnblödning”. Vid granskning av fallen hjärnblödning efter godkännande för försäljning anser PRAC att det finns en trend mot ett kausalt samband med argatroban.

Mot bakgrund av tillgängliga data om argatroban, anser därför PRAC att förändringar i produktinformationen om läkemedel som innehåller argatroban är berättigade.

Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande - humanläkemedel (CMDh) instämmer i de vetenskapliga slutsatserna som dragits av PRAC.

## **Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för argatroban anser CMDh att nytta/riskförhållandet för läkemedlet som innehåller den aktiva substansen argatroban är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna införs i produktinformationen.

CMDh intar den ståndpunkten att godkännandena för försäljning av produkter när det gäller denna enda bedömning av periodiska säkerhetsuppdateringen (PSUR) ska ändras. I den utsträckning ytterligare läkemedel som innehåller argatroban för närvarande är godkända inom EU eller är föremål för framtida förfaranden för godkännande inom EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras därefter.

## **BILAGA II**

**Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen**

Ändringar som ska ingå i relevanta avsnitt av produktresumén (ny text understruken och i fet stil, raderad text ~~överstruken~~)

- Avsnitt 4.8

”**Hjärnblödning**” ska läggas till under organsystemet ”**Blodet och lymfsystemet**” med ”ingen känd frekvens” enligt erfarenhet efter marknadsföringen.

Ändringar som ska ingå i relevanta avsnitt av bipacksedeln (ny text understruken och i fet stil, raderad text ~~överstruken~~)

#### 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

**Fall av hjärnblödning har rapporterats.**

### **BILAGA III**

**Tidtabell för implementering av denna ståndpunkt**

## Tidtabell för implementering av överenskommelsen

|                                                                                                                     |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Antagande av överenskommelsen CMDh:                                                                                 | Oktober 2015 CMDh-möte |
| Översättningarna av bilagorna till överenskommelsen överförs till nationella behöriga myndigheter:                  | 5 december 2015        |
| Medlemsländerna implementerar överenskommelsen (innehavaren av godkännande för försäljning lämnar in förändringen): | 3 februari 2016        |