

Приложение II

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

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Cymevene i.v. и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

На 15 септември 2014 г. Европейската комисия от името на всички притежатели на разрешението за употреба представя на Европейската агенция по лекарствата сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се хармонизират националните кратки характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката за лекарствените продукти Cymevene i.v. и свързаните с него имена, за които F. Hoffman – La Roche Ltd е притежател на разрешението за употреба. Процедурата по сезиране е открита на срещата през декември 2014 г.

Cymevene i.v. е одобрен за първи път в Обединеното кралство на 15 юни 1988 г., което отбелязва международната му рождена дата (IBD). Получено е национално одобрение в повечето европейски държави. Cymevene i.v. е одобрен във всички държави членки на ЕС с изключение на Латвия, Малта и Словения.

Cymevene i.v. съдържа ганцикловир, синтетичен аналог на 2'-дезоксигуанозин, който инхибира репликацията на херпесните вируси. Чувствителните човешки вируси включват човешкия цитомегаловирус (HCMV), херпес-симплекс вирус -1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), човешки херпес вирус -6, -7, и -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Епщайн-Бар вирусът (EBV), варицела зостер вируса (VZV) и хепатит В вируса.

Cymevene i.v. се прилага парентерално чрез интравенозна инфузия за повече от 1 час. Лекарственият продукт се предлага във флакони от 10 ml под формата на прах за концентрат за инфузионен разтвор. Предлага се само концентрация от 500 mg.

Кратка характеристика на продукта (КХП)

Точка 4.1 — Терапевтични показания

Притежателят на разрешението за употреба подаде документация, за да подкрепи и двете показания за лечение и превенция на CMV заболяването.

За лечението на възрастни пациенти притежателят на разрешението за употреба е провел проучвания при пациенти със СПИН. От 1986 г. до 1996 г. са проведени десет клинични проучвания при пациенти със СПИН. По-голямата част от тези проучвания са открити, контролирани проучвания. При повечето от проучванията е оценявана ефикасността на ганцикловир 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. два пъти дневно за 2 седмици (индукционно лечение) и след това 5 mg/kg или 6 mg/kg поддържащи дози при лечението на CMV ретинит при пациенти със СПИН. Резултатите от тези проучвания демонстрират полезния ефект върху прогресията на заболяването, рецидива на CMV инфекции и честотата на заболяването.

Лечението на CMV заболяване при реципиентите на трансплантация на стволови клетки (ТСК) и на трансплантации на солиден орган (ТСО) се препоръчва от насоките; данните, подкрепящи предложеното показание са получени от публикуваната литература.

Липсват възложени от притежателя на разрешението за употреба проучвания за лечение на CMV при реципиентите на трансплантация на стволови клетки. Различни клинични насоки за лечение препоръчват подходящото лечение и превенция на CMV заболяването при реципиентите на трансплантация на стволови клетки. Проведен е един несистематичен обзор на диагнозата, превенцията и лечението на CMV заболяването при реципиентите на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК). При реципиентите на алогенна ТХСК обзорът заключи, че CMV заболяването трябва да бъде лекувано с агенти като

ганцикловир или фоскарнет с индукционна терапия от 2—3 седмици, последвани от 3—4 седмици поддържаща терапия.

Липсват възложени от притежателя на разрешението за употреба проучвания за лечение на CMV при пациентите с онкологични заболявания. Насоките за лечение¹ препоръчват употребата на ганцикловир за CMV профилактика при реципиенти на алогенна трансплантация на стволови клетки и при пациенти, които получават терапия с алемтузумаб.

Няма проучвания, възложени от притежателя на разрешението за употреба, за лечението на CMV при реципиенти на трансплантация на стволови клетки, но различни клинични насоки за лечение препоръчват подходящото лечение и превенция на CMV заболяването при тези пациенти.

За превенцията на заболяване от CMV ганцикловир е показан само при реципиентите на трансплантация и при пациентите, които получават химиотерапия за рак. Клиничните изпитвания включват само пациенти с хематологични злокачествени заболявания. Притежателят на разрешението за употреба заявява, че другите онкологично болни пациенти, които получават химиотерапия, нямат нужда от рутинна профилактика за CMV, но за определени високорискови пациенти като азиатските пациенти, особено тези, които получават ритуксимаб или химиотерапия по протокол hyper-CVAD, може да е от полза.

При пациентите със СПИН превенцията на CMV заболяването вече не се препоръчва, тъй като високоактивната антиретровирусна терапия (HAART) е понижила риска от CMV заболяване при пациентите със СПИН. Преди въвеждането на HAART приблизително 30% от пациентите със СПИН развиват CMV ретинит, което прави профилактиката за CMV необходима.

Притежателят на разрешението за употреба не е провел официални проучвания при педиатричната пациентска популация. Измененото терапевтично показание (и дозировка) за юноши на възраст над 12 години се основава на проучвания с ганцикловир, които не са възложени от компанията, и насоките за лечение². Критериите за включване по отношение на възрастта на пациентите, които отговарят на изискванията за включване в проучванията на ганцикловир, са различни. Някои от проучванията са провеждани предимно при възрастни, но обхващат също и деца. Въпреки че данните са оскъдни, заключението за съотношението полза/риск и дозировката може, по мнение на CHMP, да бъде екстраполирано към юношите на възраст 12 години и повече, като се взема предвид много сериозното естество на заболяването, за което е показан лекарственият продукт.

Приложението на ганцикловир при пациентите, които са педиатрични реципиенти на трансплантация със СПИН/ХИВ, е препоръчано в настоящите регулаторни насоки за лечение. Безопасността и ефикасността на ганцикловир при пациенти на възраст под 12 години не са установени. Необходимо е да бъдат подадени допълнителни данни за тази популация в бъдеще чрез подходящата регулаторна процедура.

След като оцени всички налични към момента данни, CHMP заключи, че хармонизираното терапевтично показание за Cymevene i.v. трябва да бъде изменено, както следва:

1. *Cymevene е показан при възрастни и юноши на възраст над 12 години за:*
 - *лечението на заболяване с цитомегаловирус (CMV) при имунокомпрометирани пациенти;*
 - *превенция на CMV заболяване при пациенти с лекарствено индуцирана имunosупресия (напр. след трансплантация на орган или химиотерапия за рак).*

¹ https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children. 2013 [cited April 2014].

2. *Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антивирусни средства.*

Точка 4.2 — Дозировка и начини на приложение

Хармонизираната информация за дозировката, представена от притежателя на разрешението за употреба за показанието, т.е. стандартната доза за лечението на CMV заболяване при възрастни и юноши на възраст над 12 години с нормална бъбречна функция и стандартна дозировка за превенция на CMV заболяване при възрастни и юноши на възраст над 12 години с нормална бъбречна функция, на които се прилага профилактика или превантивно лечение.

Предоставени са специални инструкции за дозировката при пациенти с бъбречно увреждане, възрастни пациенти и педиатрични пациенти. Препоръките за дозировката, предложени от притежателя на разрешението за употреба, отговарят на показанията. Сутевене е показан за употреба при възрастни и юноши на възраст над 12 години. Предоставени са клинични проучвания, фармакодинамични данни и насоки за лечение, за да подкрепят употребата на еднаква доза при възрастни и юноши за лечението и превенцията на CMV заболяването.

Сутевене i.v. трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия за повече от 1 час. Високото pH на ганцикловир може да доведе до тежко дразнене на тъканите, ако продуктът бъде приложен чрез интрамускулно или подкожно инжектиране и токсичността може да се повиши, ако интравенозното приложение е бързо. Предоставени са предупреждение по отношение на нуждата за приложение на Сутевене чрез интравенозна инфузия за повече от 1 час и рисковете, свързани с други пътища или скорости на приложение. В допълнение са хармонизирани текстовете за предпазните мерки за работа с продукта.

Точка 4.3 — Противопоказания

Няма големи разлики между съществуващите формулировки в отделните държави членки. В тази точка са добавени две противопоказания по отношение на кръстосаната свръхчувствителност и кърменето.

Точка 4.6 — Фертилитет, бременност и кърмене

Информацията за бременност и кърмене е различна в отделните държави членки. CHMP се съгласи на общ текст.

Безопасността на ганцикловир при бременни жени не е установена. Въпреки това ганцикловир лесно преминава през човешката плацента. При проучвания при животни ганцикловир се свързва с репродуктивна токсичност и тератогенност. Следователно ганцикловир не трябва да се използва при бременни жени, освен ако клиничната необходимост от лечение на жената не превишава потенциалния тератогенен риск за плода.

Не е известно дали ганцикловир се отделя в човешката кърма, но не може да се изключи възможността ганцикловир да се отделя в кърмата и да предизвика тежки нежелани реакции при кърмачето. Следователно кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ганцикловир.

Точка 4.8 — Нежелани лекарствени реакции

Данните за безопасността и ефикасността от проучванията с валганцикловир, проведени при деца, също са представени като приложими към безопасността и ефикасността на

ганцикловир, (клиничното приложение на валганцикловир, предлекарство на ганцикловир, е одобрена в ЕС за педиатричните реципиенти на ТСО, за превенцията на CMV заболяване.) Тези допълнения към информацията за безопасност са приети за значими и са приети от CHMP.

Данни върху опаковката

Данните върху опаковката са разгледани в хода на процедурата и са въведени промени, основно за привеждане в съответствие с модели за преглед на качеството на документите.

Листовка

Вследствие на всички промени в КХП са направени и изменения в листовката. Окончателната формулировка на листовката е одобрена от CHMP.

КАЧЕСТВО — МОДУЛ 3

Притежателят на разрешението за употреба подава предложение за хармонизиране на модула за качество.

На базата на прегледа на данните CHMP приема хармонизиран модул 3.

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

В заключение, въз основа на оценката на предложенията и отговорите на ПРУ и след обсъжданията на Комитета, CHMP приема хармонизирани набори от документи с информация за продукта относно Сутевене i.v. и свързаните с него имена.

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- предметът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката;
- Кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени на базата на документацията, която е подадена, и на научното обсъждане в комитета;

CHMP счита, че съотношението полза/риск за Сутевене i.v. и свързаните с него имена е благоприятно. CHMP приема положително становище, препоръчващо изменение на условията на разрешенията за употреба, като с тази цел в Приложение III от становището на CHMP за Сутевене i.v. и свързаните с него имена са поместени кратките характеристики на продукта, данните върху опаковката и листовката (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Забележка:

Настоящата кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са резултат от арбитражната процедура, на която се позовава това решение на Комисията. Впоследствие продуктовата информация може да бъде актуализирана от компетентните органи на държавите членки, в съгласие с референтната държава членка и както е подходящо в съответствие с процедурите, предвидени в глава 4 от дял III на Директива 2001/83/ЕО.