

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ

<u>Страна-членка на ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Австрия		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Дания		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	UMAN BIG	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Германия		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	UMAN BIG	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Унгария		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Италия	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ		UMAN BIG	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Полша		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	UMAN BIG	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Португалия		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	UMAN BIG	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml
Швеция		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ИТАЛИЯ	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение	180 IU/ml 540IU/3ml

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА UMAN BIG

UMAN BIG е имуноглобулинов (предимно имуноглобулини от клас G) лекарствен продукт, получен от плазма, със специфично високо съдържание на антитела срещу повърхностния антиген на вируса на хепатит В (HBsAg). UMAN BIG принадлежи към фармакологичния клас имунни серуми и човешки специфични имуноглобулини за интрамускулно приложение и съдържа 100–180 g/l плазмени протеини, като най-малко 90% от тях са имуноглобулини от клас G (IgG). Специфичните неутрализиращи антитела срещу вируса на хепатит В присъстват в концентрация не по-ниска от 180 IU/ml. От 1979 г. продуктът е одобрен за интрамускулно приложение. UMAN BIG се произвежда от големи количества сборна човешка плазма чрез консолидиран и утвърден промишлен процес, гарантиращ спазването на изискванията на Европейската фармакопея, възпроизвеждането на качествените характеристики и съответно постоянството в биологичния отговор. Заявлението за UMAN BIG 180 IU/ml, инжекционен разтвор, е подадено чрез процедура за взаимно признаване въз основа на разрешението за употреба, издадено от референтната държава-членка (Италия) на 2 юни 1979 г.

Възражаващата държава-членка, Гърция, повдига въпроса относно потенциален сериозен риск за общественото здраве, свързан с модела на представеното фармакокинетично проучване, чиято цел е да потвърди първоначалното заявление – пациентите, участващи във фармакокинетичното проучване, представляват различна група в сравнение с пациентите, за които е предназначена употребата на UMAN BIG, и прилаганата доза е различна от дозировката, посочена в КХП. Гърция смята, че промяната в чернодробната функция е честа причина за изменената фармакокинетика на лекарството и че дозировката при фармакокинетичното проучване е много по-висока от препоръчаната в съответната основна КХП и предложена КХП. Поради това резултатите от проучването не могат да бъдат екстраполирани за популацията, за която е предназначена употребата, и следователно защитното ниво на анти-HBs при тази популация не е известно, както и дали препоръчаната доза в основната КХП може да гарантира подходящо ниво на антителата за предпазване от хепатит В при възрастни и пациенти на хемодиализа, както и при новородени с майка, носител на вируса на хепатит В. По време на процедурата на референтната държава-членка заявителят се ангажира да извърши проучване по данни от наблюдения на новородени, чиито майки са носители на вируса на хепатит В. Протоколът от проучването е представен на референтната държава-членка и на всички заинтересовани държави-членки.

Въпреки заключението на референтната държава-членка, че по повдигнатите възражения е намерено разрешение, възражаващата заинтересована държава-членка все още е на мнение, че за конкретния продукт има сериозен потенциален риск за общественото здраве относно безопасността и ефикасността. През октомври 2008 г. е сезиран СНМР. След това Комитетът отбелязва позицията на референтната държава-членка и на възражаващата заинтересована държава-членка и решава да приеме списък с въпроси, отправени към Работната група по кръвните продукти с оглед да получи становището ѝ, както по специфични въпроси, касаещи този продукт, така и по въпроси, свързани с имуноглобулините като цяло.

Резюме на доклада на Работната група по кръвните продукти и становище на СНМР:

1. Адекватно и достатъчно ли е едно фармакокинетично проучване сред популация и при дозов режим, различни от определените за разрешението за употреба, за да се потвърди ефикасността при всички показания, предвидени в основната за ЕС КХП за имуноглобулини, без конкретно клинично изпитване за ефикасност?

Заявителят посочва, че единствената приложима мярка за ефикасност за този вид продукт е нивото на защитните анти-HBs, достигнато в плазмата, тъй като след въвеждане на ваксинация вече не е възможно да се направи оценка на ефикасността на продукта въз основа на възникването на нови инфекции. Освен това заявителят представя няколко клинични проучвания сред популации, които са представителни за посочените в КХП като

библиографска справка и които потвърждават ефикасността на UMAN BIG за предявените показания. Заявителят демонстрира също невъзможността да проведе клинично проучване при някои от популациите, включени в показанието, освен при новородените след въвеждането на ваксинация.

В подкрепа на ефикасността на продукта заявителя представя данни от проучване РК KB-036, което оценява фармакокинетичния профил на хепатит В имуноглобулини при HBsAg-отрицателни пациенти след чернодробна трансплантация (пациенти, при които трансплантираният черен дроб е поставен на същото място). Проучването е проведено в различни популации и с дозировка, много по-висока от препоръчаната в съответната основна КХП, тъй като заявителят смята, че показанията, дозировката и фармакокинетичната информация, съобщени в основната КХП, не са специфични за продукта, а по-скоро се прилагат за продукти, които са в съответствие със съответната монография на Европейската фармакопея, например UMAN BIG. Заявителят предоставя библиографски данни, показващи, че фармакокинетиката на UMAN BIG при популацията, сред която е проведено фармакокинетичното проучване, се припокрива с тази сред здравите доброволци; затова въпреки че представлява специфична подгрупа от пациенти, популацията, участваща в проучване KB 036, не влияе на получените резултати. Справките в научната литература също показват, че фармакокинетичният профил на UMAN BIG е сравним с този на другите интрамускулни хепатит В имуноглобулинови продукти.

Заявителят предоставя подробни публикувани данни относно употребата на UMAN BIG за профилактика на хепатит В при новородени, чиито майки са носители на HBeAg. Тези данни доказват ефикасността на продукта при тази конкретна подгрупа от популацията. Повече от 1000 новородени в Италия, включени в проучванията (публикувани между 1983 и 2001 г.) получават UMAN BIG, като дозовият режим и защитният праг (10 mIU/ml) са съвместими с клаузите на настоящата основна КХП и на предложената КХП. Има достатъчно данни относно безопасността и фармакокинетиката на UMAN при новородени, прилаган за превенция на предаване на вируса на хепатит В от заразени с HBeAg. Има също така убедителни доказателства, че UMAN BIG заедно с активна анти-HBV имунизация възпрепятства предаването на вируса на хепатит В на новородени от анти-HBe положителни майки. В заключение, цитираните от заявителя документи показват, че UMAN BIG предпазва новородените с майки, заразени с HBsAg, да станат хронични носители на HBsAg.

Работната група по кръвните продукти счита, че UMAN BIG се придържа към Монография (0722) на Европейската фармакопея и показва фармакокинетичен профил и профил на безопасност в рамките на очакваните диапазони на имуноглобулина в проучване при HBsAg/HBeAg отрицателни пациенти, стабилизирани след чернодробна трансплантация. Постигат се нива на антитела от $\geq 100\text{IU/ml}$. Освен това са предоставени публикувани данни от неспонсирани проучвания с UMAN BIG за профилактика на хепатит В при приблизително 1000 новородени с майки, носителки на HBsAg. Дозовият режим и защитният праг са в съответствие с настоящата основна КХП. Въз основа на подхода за доказване на принципа, прилаган към всички имуноглобулини, Работната група по кръвните продукти счита, че представянето на едно фармакокинетично проучване е приемливо.

СНМР отбелязва, че UMAN BIG се произвежда от големи количества сборна човешка плазма чрез консолидиран и утвърден промишлен процес и че съответствието на UMAN BIG на монографии на Европейската фармакопея е добре установено. Фармакокинетичното проучване KB-036 показва, че анти-HBsAg антителата в UMAN BIG поддържат кинетичния профил на естествените антитела и че целият производствен процес не засяга техните характеристики или целостта на имуноглобулиновата молекула и поради това не променя биологичния отговор. Фармакокинетичното поведение, особено по отношение на полуживота на анти-хепатит В антителата и поддържането на титъра на защитното ниво на антитялото, може да се разглежда като приемлив заместителен маркер за ефикасност. СНМР отбелязва също ангажимента да се извърши проучване за наблюдение на новородени с майки, носители на вируса на хепатит В. Поради това СНМР счита, че тези констатации, заедно със съответствието на изискванията на Европейската фармакопея по отношение на силата на действие и продължителен опит в

клиничното приложение, подкрепят ефикасността на продукта и показанията, за които се кандидатства в КХП, и счита представянето на едно фармакокинетично проучване за приемливо.

2. Достатъчни ли са данните за безопасност след разрешаване, събрани само в една страна от ЕС, за да се определи профилът за безопасност на продукта?

Заявителят предоставя обобщение на наличните данни след разрешаване за UMAN BIG и за IMMUNOHBS (различна марка, идентичен продукт със същите видове опаковки и концентрация, произведени в едни и същи производствени обекти, като се използва един и същ производствен процес), което показва, че между юни 1995 г. и декември 2007 г. около 143 381 160 IU от IMMUNOHBS и приблизително 11 695 680 IU от UMAN BIG са продадени в световен мащаб. Заявителят предоставя също данни за експозиция на действието на лекарството, показващи, че общо около 143 589 инжекции са поставени на пациентите. През този период не са получени съобщения за нежелани реакции, свързани с продуктите IMMUNOHBS и UMAN BIG от заявителя, било то в научната литература или от регулаторните органи, лекарите, фармацевтите или пациентите. Проучването на литературата за специфични имуноглобулини за интрамускулно приложение показва като цяло задоволителен профил на поносимост и безопасност, въпреки че са наблюдавани леки до умерени нежелани събития. Докладвани са също ограничен брой случаи на гадене, повръщане, хипотензия, тахикардия, алергични или анафилактични реакции. Освен това потенциалният риск от предаване на инфекциозни агенти при прилагане на анти-хепатит В имуноглобулини е само теоретичен поради високата степен на знания и процедурите за контрол на качеството.

Заявителят заключава, че не е налична нова информация за поносимостта, която да обоснове промяна в показателите за безопасност на UMAN BIG. Според заявителя характеристиките на продукта, наличните данни за безопасност и наличната цялостна система за безопасност не оправдават препоръки за допълнителни мерки за минимизиране на риска.

Според Работната група по кръвните продукти данните за безопасност след разрешаване, събрани само в една държава-членка на ЕС, могат да бъдат достатъчни, за да се определи профилът за безопасност на продукта, при условие че качеството на данните и системата за фармакологична бдителност са на необходимото ниво.

СНМР отбелязва, че от 1975 г. в Италия се прилага активна система за фармакологична бдителност, която гарантира строг контрол на нежеланите събития, свързани с лекарствени продукти, и че италианската база данни за фармакологична бдителност не съдържа нито един сигнал за вероятни нежелани реакции, свързани с UMAN BIG, което е в съответствие с твърдението на заявителя за безопасността на UMAN BIG. Поради това СНМР счита, че представените данни за безопасност след разрешаване са достатъчни, за да се оцени профилът за безопасност на продукта, дори ако те са постъпили само от една държава-членка на ЕС.

3. Необходимо ли е да се представят неклинични специфични за този продукт данни за безопасност в съответствие с точка 5.3 на основната КХП за човешки имуноглобулини за интравенозно приложение? И ако да, какви неклинични проучвания трябва да се проведат?

Работната група по кръвните продукти счита, че данните от предклиничните проучвания не предоставят никаква допълнителна информация относно действителните имуноглобулини и че често са необходими данни за помощните вещества. UMAN BIG съдържа помощното вещество глицин, естествена аминокиселина, и поради това не се очаква да причини проблеми.

СНМР счита, че въз основа на 28 години клиничен опит със съществуващата формулировка на UMAN BIG може да се счита, че безопасността при хора е достатъчно оценена. СНМР счита също, че предвид широката клинична употреба и подкрепящите данни за фармакологична бдителност за момента не е необходимо ново предклинично проучване.

4. Счита ли Работната група по кръвните продукти за необходимо да се разработи конкретно Ръководство за клиничните изпитвания на хепатит-В имуноглобулини, получени от човешка плазма, с цел определяне на изискванията, особено относно модела на клиничните проучвания и изискваните данни за безопасност за посочените показания?

Работната група по кръвните продукти отбелязва, че за обсъжданите понастоящем заявления е необходимо не просто ръководство, а комбинирано ръководство относно данните, очаквани да подкрепят заявленията за специфични имуноглобулини срещу хепатит В, варицела, тетанус, пренасян от кърлежи енцефалит и бяс, за които понастоящем има само основна КХП.

СНМР напълно подкрепя разработването на комбинирано ръководство за специфични имуноглобулини, с цел да се уеднаквят изискванията за издаване на разрешение за употреба.

В заключение, СНМР търси съвет от Работната група по кръвните продукти по четирите въпроса, повдигнати за обсъждане, и отбелязва положителната препоръка в полза на UMAN BIG, изразена от Работната група по кръвните продукти в доклад от 27 ноември 2008 г. СНМР отбелязва, че за над 28 години широка клинична практика не са повдигани въпроси относно безопасността след широка употреба в периода преди и след ваксиниране, както и че италианската база данни за фармакологична бдителност не съдържа нито един сигнал за вероятни нежелани реакции, свързани с UMAN BIG. СНМР също така отбелязва ангажимента да се извърши проучване за наблюдение на новородени с майки, носители на вируса на хепатит В. СНМР счита, че ефикасността при търсените показания е доказана въз основа на представеното фармакокинетично проучване и данните от научната литература. Поради това СНМР счита, че съотношението полза/риск за продукта може да се счита за положително и че продуктът подлежи на одобряване.

ОСНОВАНИЯ ЗА СТАНОВИЩЕ

Като се има предвид, че

- СНМР счита, че представените данни за безопасност след разрешаване са достатъчни, за да се установи положителният профил за безопасност на UMAN BIG,

- СНМР счита, че профилът за ефикасност на UMAN BIG е задоволителен за показанията, за които се кандидатства в КХП,

- СНМР счита, че съотношението полза/риск за UMAN BIG е положително,

СНМР препоръчва издаването на разрешения за употреба, за които Кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковките и листовките се запазват като крайните версии, съгласувани по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за UMAN BIG.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидната понастоящем Кратка характеристика на продукта, опаковката и листовката са окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група.