

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů (viz příloha I)

Evropská komise jménem všech držitelů rozhodnutí o registraci dne 15. září 2014 předložila Evropské agentuře pro léčivé přípravky podle článku 30 směrnice 2001/83/ES k přezkoumání tuto záležitost s cílem harmonizovat vnitrostátní souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro léčivý přípravek Cymevene i.v. a související názvy, v souvislosti s nimiž je držitelem rozhodnutí o registraci je společnost F. Hoffman – La Roche Ltd. Postup přezkoumání byl zahájen na zasedání, které se konalo v prosinci 2014.

Přípravek Cymevene i.v. byl poprvé schválen ve Spojeném království dne 15. června 1988, což je jeho mezinárodní datum narození. Na vnitrostátní úrovni byl schválen ve většině evropských zemí – byl schválen ve všech členských státech EU, kromě Lotyšska, Malty a Slovinska.

Přípravek Cymevene i.v. obsahuje ganciklovir, který je syntetickým analogem 2'-deoxyguanosinu inhibujícím replikaci herpetických virů. Mezi citlivé lidské herpetické viry patří lidský cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus typu 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), lidský virus herpes typu 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epstein-Barrové (EBV), virus varicella-zoster (VZV) a virus hepatitidy B.

Přípravek Cymevene i.v. se podává parenterálně intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina. Léčivý přípravek je k dispozici v 10ml injekčních lahvičkách ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Je k dispozici pouze o síle 500 mg.

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci předložil dokumentaci na podporu indikace léčby i prevence cytomegalovirového onemocnění.

Pokud jde o léčbu dospělých, držitel rozhodnutí o registraci provedl studie u pacientů s AIDS. Klinické studie u pacientů s AIDS se uskutečnily v letech 1986 až 1996. Většinou šlo o otevřené kontrolované studie. Účinnost dávek gancikloviru 2,5 mg/kg, 5 mg/kg a 6 mg/kg podávaných intravenózně dvakrát denně po dobu 2 týdnů (úvodní léčba) a poté udržovacích dávek 5 mg/kg nebo 6 mg/kg byla ve většině studií hodnocena v rámci léčby cytomegalovirové retinitidy u pacientů s AIDS. Z výsledků těchto studií vyplynul příznivý účinek na progresi onemocnění, relaps cytomegalovirových infekcí a výskyt onemocnění.

Léčba cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk a transplantátu solidního orgánu je doporučena v pokynech, přičemž údaje podporující navrhovanou indikaci byly získány z publikované literatury.

Držitel rozhodnutí o registraci nezařadil žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk. Různé klinické léčebné pokyny obsahují doporučení týkající se vhodné léčby a prevence cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk. Byl vypracován jeden nesystematický přehled diagnózy, prevence a léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu hematopoetických kmenových buněk. Z přehledu vyplynulo, že u příjemců alogenního transplantátu hematopoetických kmenových buněk by cytomegalovirové onemocnění mělo být léčeno antiviroty, jako jsou ganciklovir nebo foscarnet, po dobu 2–3 týdnů v rámci úvodní léčby a poté 3–4 týdny v rámci udržovací léčby.

Držitel rozhodnutí o registraci nezařadil žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u onkologických pacientů. V léčebných pokynech¹ se doporučuje použití gancikloviru v rámci profylaxe cytomegalovirového onemocnění u příjemců alogenního transplantátu kmenových buněk a u pacientů léčených alemtuzumabem.

Držitel rozhodnutí o registraci nezařadil žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk, různé klinické léčebné pokyny nicméně obsahují doporučení týkající se vhodné léčby a prevence cytomegalovirového onemocnění u těchto pacientů.

V rámci prevence cytomegalovirového onemocnění je ganciklovir indikován pouze u příjemců transplantátu a u pacientů léčených protinádorovou chemoterapií. Do klinických studií byli zařazeni pouze pacienti s hematologickou malignitou. Držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že ostatní onkologičtí pacienti léčení chemoterapií nevyžadují rutinní profylaxi cytomegalovirového onemocnění, u některých vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti asijského původu, a především ti, kteří jsou léčeni rituximabem nebo chemoterapeutickým režimem hyper-CVAD, však může být profylaxe přínosná.

U pacientů s AIDS se prevence cytomegalovirového onemocnění již nedoporučuje vzhledem k tomu, že vysoce aktivní antiretrovirová terapie snížila riziko cytomegalovirového onemocnění u těchto pacientů. Před zavedením vysoce aktivní antiretrovirové terapie trpělo přibližně 30 % pacientů s AIDS cytomegalovirovou retinitidou, proto byla profylaxe cytomegalovirového onemocnění nezbytná.

Držitel rozhodnutí o registraci neuskutečnil žádné formální studie u pediatrických pacientů. Pozměněná terapeutická indikace (a dávkování) u dospívajících od 12 let věku je založena na studiích týkajících se gancikloviru, které nezařadila společnost, a na léčebných pokynech². Kritéria, pokud jde o věk pacientů způsobilých pro zařazení do studií týkajících se gancikloviru, jsou různá. Některé studie byly provedeny převážně u dospělých, ale zahrnovaly i děti. Navzdory nedostatku údajů lze podle výboru CHMP závěr ohledně přínosů a rizik a dávkování extrapolovat na dospívající od 12 let věku s ohledem na velmi závažnou povahu onemocnění, pro něž je přípravek indikován.

Současné směrodatné léčebné pokyny doporučují použití gancikloviru u pediatrických příjemců transplantátu a u pacientů s AIDS/HIV. Bezpečnost a účinnost gancikloviru u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. V budoucnu je prostřednictvím příslušného regulačního postupu nutné předložit další údaje pro tuto populaci.

Po vyhodnocení všech v současnosti dostupných údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že harmonizovaná terapeutická indikace přípravku Cymevene i.v. by měla být pozměněna takto:

Přípravek Cymevene je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let věku:

- k léčbě cytomegalovirového onemocnění u imunokompromitovaných pacientů,
 - k prevenci cytomegalovirového onemocnění u pacientů s imunosupresí navozenou léčivými přípravky (například po transplantaci orgánu nebo protinádorové chemoterapii).
- Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům pro správné používání antivirotik.*

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].

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Držitel rozhodnutí o registraci předložil harmonizované informace o dávkování pro jednotlivé indikace, tj. standardní dávkování pro léčbu cytomegalovirového onemocnění u dospělých a dospívajících od 12 let věku s normální funkcí ledvin a standardní dávkování pro prevenci cytomegalovirového onemocnění u dospělých a dospívajících od 12 let věku s normální funkcí ledvin v rámci profylaxe nebo preemptivní léčby.

Pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin a starších a pediatrických pacientů jsou uvedeny speciální pokyny. Doporučené dávkování navržené držitelem rozhodnutí o registraci odpovídá indikacím. Přípravek Cymevene je indikován pro použití u dospělých a dospívajících od 12 let věku. Na podporu používání stejné dávky u dospělých a dospívajících k léčbě a prevenci cytomegalovirového onemocnění byly předloženy klinické studie, farmakodynamické údaje a léčebné pokyny.

Přípravek Cymevene musí být podáván pouze intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina. Vysoké pH gancikloviru může způsobit závažné podráždění tkání, pokud je přípravek podán intramuskulární nebo subkutánní injekcí, přičemž v případě rychlého intravenózního podání se může zvýšit toxicita přípravku. Upozornění ohledně nutnosti podávat přípravek Cymevene intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina a rizika v souvislosti s jinými cestami nebo rychlostí podání bylo uvedeno. Navíc bylo harmonizováno znění opatření pro zacházení s přípravkem.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Stávající znění v jednotlivých členských státech se nijak výrazně nelišila. V tomto bodě byly nakonec uvedeny dvě kontraindikace týkající se zkřížené přecitlivělosti a kojení.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o těhotenství a kojení se v jednotlivých členských státech lišily. Výbor CHMP se shodl na jednotném znění.

Bezpečnost gancikloviru u těhotných žen nebyla stanovena. Ganciklovir nicméně snadno prostupuje lidskou placentou. Ve studiích na zvířatech byl ganciklovir asociován s reprodukční toxicitou a teratogenitou. Proto by se ganciklovir neměl používat u těhotných žen, pokud klinická nutnost léčby u ženy nepřeváží potenciální teratogenní riziko pro plod.

Není známo, zda se ganciklovir vylučuje do lidského mateřského mléka, ale možnost, že se ganciklovir do mateřského mléka vyloučí a způsobí závažné nežádoucí reakce u kojence, nelze vyloučit. Proto musí být kojení během léčby ganciklovirem přerušeno.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Rovněž byly předloženy údaje o bezpečnosti a účinnosti ze studií valgancikloviru provedených u dětí jako relevantní z hlediska bezpečnosti a účinnosti gancikloviru (klinické použití valgancikloviru, prekursor gancikloviru, bylo schváleno v EU u pediatrických příjemců transplantátu solidního orgánu při prevenci cytomegalovirového onemocnění). Tyto dodatky k informacím o bezpečnosti byly považovány za podstatné a byly schváleny výborem CHMP.

Označení na obalu

V rámci tohoto postupu bylo hodnoceno označení na obalu a byly provedeny změny především s ohledem na přizpůsobení šabloně pracovní skupiny QRD.

Příbalová informace

V souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku byla pozměněna příbalová informace. Konečné znění příbalové informace bylo schváleno výborem CHMP.

KVALITA – MODUL 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh na harmonizaci modulu kvality.

Na základě přezkoumání údajů přijal výbor CHMP sjednocený modul 3.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vyhodnocení návrhů a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a po diskusi v rámci výboru výbor CHMP závěrem schválil harmonizované znění souboru dokumentů s informacemi o přípravku pro přípravek Cymevene i.v. a související názvy.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů je příznivý. Výbor CHMP přijal kladné stanovisko a doporučil změnu v registraci přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž příslušný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.