

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH)PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený název) Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Rakousko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Dánsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Německo		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Maďarsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Itálie	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) – ITÁLIE		UMAN BIG	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Polsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml
Portugalsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený název) Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Švédsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIE	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání	180 IU/ml 540 IU/3ml

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU UMAN BIG

UMAN BIG je léčivý přípravek získaný z plazmy, který obsahuje imunoglobuliny (především IgG) se specificky vyšším obsahem protilátek proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B (HBsAg). Přípravek UMAN BIG patří do farmakologické skupiny imunních sér a lidských specifických imunoglobulinů určených k intramuskulárnímu podání a obsahuje 100-180 g/l plazmatických bílkovin s alespoň 90 % podílem imunoglobulinů G (IgG). Specifické neutralizační protilátky proti viru hepatitidy B jsou přítomny v koncentraci nad 180 IU/ml. Použití přípravku pro podání do svalu je schváleno od roku 1979. Přípravek UMAN BIG se vyrábí z rozsáhlých zásob lidské plazmy jednotnou a schválenou průmyslovou metodou, která je v souladu s evropskými požadavky pro farmakologii i s reprodukovatelností znaků jakosti, a tudíž i stálostí biologické odpovědi. Společnost předložila svou žádost prostřednictvím postupu vzájemného uznávání pro přípravek UMAN BIG, 180IU/ml injekční roztok, na základě rozhodnutí o registraci uděleného referenčním členským státem (Itálie) dne 2. června 1979.

Namítající členský stát Řecko upozornil na možné závažné riziko pro veřejné zdraví týkající se zpracování předložené farmakokinetické studie, která byla navržena na podporu první žádosti, vzhledem k tomu, že populace pacientů zahrnutá do farmakokinetické studie reprezentuje odlišnou populaci od té, která by měla přípravek UMAN BIG užívat, a že podávané dávky přípravku se lišily od dávkování uvedeného v souhrnu údajů o přípravku. Řecko bylo toho názoru, že změna jaterních funkcí je běžnou příčinou změněné farmakokinetiky léku a že dávka ve farmakokinetické studii byla významně vyšší než doporučená dávka v příslušné původní a předložené verzi souhrnu údajů o přípravku. Proto nelze výsledky studie použít pro populaci, pro kterou je přípravek UMAN BIG určen. U této populace pacientů nejsou známy hladiny ochranných protilátek anti-HBs, ani skutečnost, zda-li by dávka doporučená v původní verzi souhrnu údajů o přípravku zajistila náležitou hladinu protilátek k prevenci hepatitidy B u dospělých a u hemodialyzovaných pacientů a novorozenců, jejichž matka je nositelkou viru hepatitidy B. Během postupu referenčního členského státu se žadatel zavázal k provedení observační studie u novorozenců, jejichž matka je nositelkou viru hepatitidy B. Protokol ze studie byl předložen referenčnímu státu a všem dotčeným členským státům.

Ačkoliv byl referenční členský stát toho názoru, že pro vznesené obavy bylo nalezeno řešení, trval namítající dotčený členský stát stále na svém stanovisku, že přípravek představuje případné závažné riziko pro veřejné zdraví, pokud jde o otázky bezpečnosti a účinnosti. V říjnu 2008 byla proto záležitost postoupena výboru CHMP. Na základě doporučení výboru CHMP zhodnotila komise postoj referenčního a namítajícího dotčeného členského státu a rozhodla se pro přijetí seznamu otázek, který byl adresován pracovní skupině pro krevní produkty (Blood Products Working Party, BPWP) za účelem získání jejího stanoviska ohledně určitých obav v souvislosti se specifickým přípravkem i obav vztahujících se na imunoglobuliny obecně.

Shrnutí zprávy pracovní skupiny BPWP a stanovisko CHMP:

1. Jsou jediná farmakokinetická studie provedená v populaci a dávkovací režim odlišný od dávkovacího režimu, jenž je určen pro udělení rozhodnutí registraci, přiměřené a dostatečné pro podporu účinnosti imunoglobulinů ve všech indikacích, které jsou uvedeny v původní evropské verzi souhrnu údajů o přípravku, aniž byla provedena specifická klinická studie týkající se účinnosti přípravku?

Žadatel byl toho názoru, že jediné příslušné měřítko účinnosti tohoto druhu přípravku je hladina ochranných protilátek anti-HBs v plazmě vzhledem ke skutečnosti, že po zavedení očkování již není vhodné hodnotit účinnost přípravku na základě výskytu nových infekcí. Žadatel také předložil několik klinických studií, které byly provedeny v populacích, jež reprezentují populace uvedené v souhrnu údajů o přípravku jako bibliografický odkaz. Tyto studie potvrzují účinnost přípravku UMAN BIG v požadovaných indikacích. Žadatel také prokazoval, že po zavedení očkování nelze v žádné populaci zahrnuté do indikací kromě novorozenců provést klinickou studii.

Žadatel předložil údaje z farmakokinetické studie KB-036, v nichž je na podporu účinnosti přípravku hodnocen farmakokinetický profil imunoglobulinů proti hepatitidě B u HBs-Ag negativních pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater (OLT pacienti). Studie byla provedena v různých populacích a s dávkovacím režimem, který mnohonásobně převyšuje dávkování doporučené v příslušném původním souhrnu údajů o přípravku, protože žadatel nepovažoval indikace, dávkovací režim a informace týkající se farmakokinetiky uvedené v původním souhrnu údajů o přípravku za přesně stanovené pro jednotlivé přípravky a byl toho názoru, že se tyto informace týkají přípravků, které relativně respektují Evropský lékopis, jako je přípravek UMAN BIG. Žadatel předložil údaje z literatury, které ukazují, že farmakokinetika přípravku UMAN BIG v populaci, ve které byla provedena farmakokinetická studie, se překrývá s farmakokinetikou přípravku u zdravých dobrovolníků. Proto populace ze studie KB 036 neovlivnila zjištěné výsledky, i když reprezentovala specifickou podskupinu pacientů. Odkazy v literatuře odhalují také skutečnost, že farmakokinetický profil přípravku UMAN BIG je srovnatelný s farmakokinetickým profilem imunoglobulinových přípravků proti hepatitidě B, které jsou určeny k podání do svalu.

Žadatel poskytl vyčerpávající údaje, které byly publikovány v literatuře, týkající se užívání přípravku UMAN BIG v profylaxi hepatitidy B u novorozenců, jejichž matky jsou nositelky HBsAg antigenu, a které prokazují účinnost přípravku v této specifické podskupině populace. Více než 1 000 italských novorozenců zahrnutých do studií (publikovaných v letech 1983 a 2001) dostávalo přípravek UMAN BIG a zkoumaný dávkovací režim a ochranný práh protilátek (10 mIU/ml) je v souladu s ustanoveními současné hlavní a navrhované verze souhrnu údajů o přípravku. K dispozici je dostatečné množství údajů, které se týkají bezpečnosti a farmakokinetiky přípravku UMAN BIG u novorozenců, kterým byl přípravek podáván k zabránění přenosu viru HBV z matek infikovaných HBsAg. Existuje také přesvědčivý důkaz o tom, že přípravek UMAN BIG spolu s aktivní imunizací proti viru hepatitidy B zabráňuje přenosu HBV z anti-HBe+ matek na novorozence. V dokumentech citovaných žadatelem je uvedeno, že přípravek UMAN BIG může zabránit u novorozenců matek infikovaných HBeAg tomu, aby se stali chronickými nositeli antigenu HBsAg.

Skupina BPWP byla toho názoru, že přípravek UMAN BIG je v souladu s monografií týkající se evropské farmakologie (0722) a že ve studii se stabilizovanými HBsAg/HBeAg negativními pacienty po transplantaci jater vyhovuje jeho farmakokinetický profil a profil bezpečnosti předpokládanému rozmezí pro imunoglobulin. U pacientů bylo dosaženo hladin protilátek ≥ 100 IU/ml. Navíc byly předloženy publikované údaje ze studií, které nebyly provedeny ručitelem a ve kterých byl přípravek UMAN BIG užíván k profylaxi hepatitidy B u přibližně 1 000 novorozenců, jejichž matky byly nositelkami antigenu HBsAg. Dávkovací režim a práh ochrany se shodoval se současnou verzí hlavního souhrnu údajů o přípravku. Na základě prokázání principů, které se vztahuje na všechny imunoglobuliny, byla skupina BPWP toho názoru, že předložení pouze jedné farmakokinetické studie je přípustné.

Výbor CHMP poukázal na skutečnost, že se přípravek UMAN BIG vyrábí z rozsáhlých zásob lidské plazmy jednotnou a schválenou průmyslovou metodou a že je v souladu s monografií týkající se evropské farmakologie. Ve farmakokinetické studii KB-036 bylo prokázáno, že protilátky proti HBsAg obsažené v přípravku UMAN BIG udržují kinetický profil přirozených protilátek a že celý proces výroby nemá žádný vliv na jejich vlastnosti nebo integritu molekuly imunoglobulinu, a tudíž neovlivňuje biologickou odpověď. Farmakokinetické chování přípravku především ve smyslu poločasu anti HB protilátek a udržení ochranného titru protilátek lze považovat za přijatelný náhradní maker účinnosti. Výbor CHMP také upozornil na závazek žadatele provést observační studii u novorozenců, jejichž matka je nositelkou viru hepatitidy B. Proto byl výbor CHMP toho názoru, že tyto výsledky zkoumání spolu se skutečností, že je přípravek v souladu s evropskými požadavky pro farmakologii, které se týkají účinnosti a dlouhodobé zkušenosti s klinickým užíváním přípravku, podporují účinnost přípravku a indikace, jež mají být součástí souhrnu údajů o přípravku, a usoudil, že předložení pouze jedné farmakokinetické studie lze považovat za přijatelné.

2. Jsou údaje o bezpečnosti přípravku po uvedení na trh, které byly získány pouze v jedné zemi EU, dostatečné pro vytvoření profilu bezpečnosti přípravku UMAN BIG?

Žadatel předložil shrnutí dostupných údajů o zkušenostech s přípravky UMAN BIG a IMMUNOHBs (jiný název pro stejný přípravek se stejnou velikostí balení a koncentrací, který je vyráběn ve shodném místě totožným výrobním procesem) po jejich uvedení na trh, které ukazují, že v období od června 1995 do prosince 2007 bylo celosvětově prodáno přibližně 143 381 160 IU přípravku IMMUNOHBs a přibližně 11 695 680 IU přípravku UMAN BIG. Žadatel také předložil údaje o skutečnosti, že pacientům bylo podáno celkově přibližně 143 589 injekcí. Během tohoto období neobdržel žadatel z literatury ani od regulačních orgánů, lékařů, farmaceutů nebo pacientů žádnou zprávu o výskytu nežádoucích účinků spojených s přípravky IMMUNOHBs a UMAN BIG. Průzkum dostupné literatury týkající se specifických imunoglobulinů pro podání do svalu ukázal celkově uspokojivý profil snášenlivosti a bezpečnosti přípravků i navzdory skutečnosti, že v souvislosti s jejich užíváním byly zaznamenány mírné až středně závažné nežádoucí účinky. Byl hlášen také omezený počet případů nevolnosti, zvracení, hypotenze, tachykardie, alergických a anafylaktických reakcí. Potenciální riziko přenosu infekčního agens prostřednictvím podávání imunoglobulinů proti viru hepatitidy B je pouze teoretické vzhledem k technickým znalostem a postupům kontroly kvality.

Žadatel byl toho názoru, že pro doporučení změny profilu bezpečnosti přípravku UMAN BIG nejsou k dispozici žádné nové údaje týkající se jeho snášenlivosti. Na základě stanoviska žadatele nevyžadují údaje o přípravku, dostupné údaje o bezpečnosti a celkový systém bezpečnosti žádná doporučení pro další činnost zaměřenou na minimalizaci rizik.

Skupina BPWP byla toho názoru, že údaje o bezpečnosti přípravku po uvedení na trh, které byly získány pouze v jedné zemi EU, jsou dostatečné pro vytvoření profilu bezpečnosti přípravku za předpokladu, že je dostatečná kvalita údajů a farmakovigilanční systém.

Výbor CHMP poznamenal, že aktivní farmakovigilanční systém je v Itálii zaveden od roku 1975 a zajišťuje přísnou kontrolu výskytu nežádoucích účinků spojených s užíváním léčivých přípravků a že italská farmakovigilanční databáze neobsahuje v souvislosti s přípravkem UMAN BIG jediný záznam o podezřelém nežádoucím účinku, což je v souladu s prohlášením žadatele o bezpečnosti přípravku UMAN BIG. Proto byl výbor CHMP toho názoru, že jsou předložené údaje o bezpečnosti přípravku po uvedení na trh dostatečné pro vyhodnocení profilu bezpečnosti přípravku i navzdory skutečnosti, že pocházejí pouze z jediného členského státu EU.

3. Měly by být v souladu s oddílem 5.3 původní verze souhrnu údajů o přípravku pro lidský imunoglobulin určený k intravenóznímu podání předloženy pro tento přípravek údaje o jeho neklinické specifické bezpečnosti? A pokud ano, jaký typ neklinických studií má být proveden?

Skupina BPWP byla toho názoru, že údaje z předklinických studií neposkytují žádné další informace týkající se účinného imunoglobulinu a je nutné předložit údaje týkající se inertních složek přípravku. Inertní složka obsažená v přípravku UMAN BIG je glycin, což je přirozená aminokyselina, a proto se předpokládá, že u pacientů nevyvolává žádné obtíže.

Výbor CHMP vydal stanovisko, že na základě 28 let klinické zkušenosti s přípravkem UMAN BIG lze předpokládat, že jeho bezpečnost byla u lidí náležitě posouzena. Výbor CHMP byl také toho názoru, že nové předklinické zkoumání přípravku by nebylo v současné době na základě širokého klinického použití a příznivých farmakovigilančních údajů opodstatněné.

4. Považuje skupina BPWP za nezbytné vytvořit specifickou metodickou poznámku týkající se klinického zkoumání imunoglobulinů proti hepatitidě B získaných z lidské plazmy za účelem stanovení požadavků týkajících se zejména zpracování klinických studií a požadovaných údajů o bezpečnosti uváděných indikací?

Skupina BPWP byla toho názoru, že by vytvoření takových pokynů nebylo pro současnou žádost prospěšné a že se předpokládá podpora žádostí týkajících se specifických imunoglobulinů proti hepatitidě B, planým neštovicím, tetanu, klíšťové encefalitidě a vzteklině, pro které je v současné době dostupný jeden hlavní souhrn údajů o přípravku, prostřednictvím kombinovaných pokynů.

Výbor CHMP s ohledem na sjednocení požadavků pro udělení rozhodnutí o registraci plně podporuje vytvoření kombinovaných pokynů, které se týkají specifických imunoglobulinů.

Výbor CHMP si od pracovní skupiny pro krevní produkty vyžádal odpověď na čtyři otázky vznesené v rámci diskuse a zaznamenal příznivé stanovisko týkající přípravku UMAN BIG, které uvedla skupina BPWP ve zprávě ze dne 27. listopadu 2008. Výbor CHMP poznamenal, během 28 let širokého klinického užívání přípravku a v období jeho rozsáhlého užívání před vakcinačním obdobím a po vakcinačním období nebyly zaznamenány žádné obavy týkající se bezpečnosti a že italská farmakovigilanční databáze neobsahuje v souvislosti s přípravkem UMAN BIG jediný záznam o podezřelém nežádoucím účinku. Výbor CHMP také upozornil na závazek žadatele provést observační studii u novorozenců, jejichž matka je nositelkou viru hepatitidy B. Výbor CHMP vydal na základě předložené farmakokinetické studie a údajů z literatury stanovisko, že v rámci stanovených indikací přípravku byla prokázána jeho účinnost. Výbor CHMP tedy dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek UMAN BIG lze považovat za příznivý a že je možné přípravek schválit.

ZDŮVODNĚNÍ STANOVISKA

Vzhledem k tomu, že

– výbor CHMP považoval předložené údaje o bezpečnosti přípravku po uvedení na trh za dostatečné pro stanovení příznivého profilu bezpečnosti pro přípravek UMAN BIG,

–výbor CHMP dospěl k závěru, že profil účinnosti přípravku UMAN BIG je uspokojivý z hlediska indikací, které mají být zařazeny do souhrnu údajů o přípravku,

– výbor CHMP rozhodl, že poměr přínosů a rizik pro přípravek UMAN BIG je příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit přípravku UMAN BIG rozhodnutí o registraci. Finální verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný souhrn charakteristik přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnou verzí dosaženou během jednání koordinační skupiny.