

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Østrig		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Danmark		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Tyskland		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Ungarn		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 NE/ml	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Italien	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN		UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Polen		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml
Sverige		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IE/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	180 IE/ml 540IE/3ml

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF UMAN BIG

UMAN BIG er et plasmafremstillet lægemiddelpræparat af immunoglobuliner (hovedsagelig IgG) med et særligt højt indhold af antistoffer imod hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg). UMAN BIG tilhører den farmakologiske klasse for immunsæra og humant specifikke immunoglobuliner til intramuskulær administration og indeholder 100-180 g/l plasmaproteiner, hvoraf mindst 90 % repræsenterer immunoglobulin G (IgG). Specifikke neutraliserende antistoffer imod hepatitis B-virus forekommer ved en koncentration på ikke mindre end 180 IE/ml. Det har været markedsført siden 1979 til intramuskulær anvendelse. UMAN BIG fremstilles på grundlag af store mængder humant plasma ved en konsolideret og valideret industriel proces, som sikrer overholdelse af kravene i Den Europæiske Farmakopé såvel som reproducerbarheden af de kvalitative egenskaber, og således konsistensen i den biologiske respons. Ansøgningen om UMAN BIG 180 IE/ml injektionsvæske blev indgivet via proceduren for gensidig anerkendelse og på baggrund af markedsføringstilladelsen udstedt af referencemedlemsstaten (Italien) den 2. juni 1979.

Grækenland gjorde indsigelser angående en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden i forbindelse med udformningen af den indsendte farmakokinetiske undersøgelse udformet med henblik på at støtte den indledende ansøgning, eftersom patienterne i den farmakokinetiske undersøgelse udgør en anden patientpopulation end den population, som anvendelsen af UMAN BIG er beregnet for, og fordi den administrerede dosis var forskellig fra den dosering, der er angivet i produktresuméet. Grækenland vurderede, at en ændret leverfunktion er en almindelig årsag til ændring i farmakokinetik, og at doseringen i den farmakokinetiske undersøgelse var langt højere end den anbefalede dosis i det relevante grundlæggende produktresumé og det foreslåede produktresumé. Resultaterne af undersøgelsen kan derfor ikke ekstrapoleres til den tiltænkte population, og som følge heraf kendes mængden af beskyttende anti-HBs hos de patienter, præparatet er beregnet til, ikke, og det er ligeledes uvist, hvorvidt den anbefalede dosis i det grundlæggende produktresumé kan sikre et antistofniveau, der kan forebygge hepatitis B hos voksne patienter og hæmodialysepatienter såvel som hos nyfødte af mødre med hepatitis B-virus. Ansøgeren forpligtede sig under RMS-proceduren til at foretage en observationsundersøgelse af nyfødte af mødre med hepatitis B-virus. Undersøgelsesprotokollen blev sendt til referencemedlemsstaten og alle de berørte medlemsstater.

Selv om referencemedlemsstaten konkluderede, at indsigelserne var blevet afklaret, var den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelser, stadig af den opfattelse, at der var påvist en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden ved dette specifikke produkt for så vidt angår sikkerhed og effekt. Proceduren blev derfor henvist til CHMP i oktober 2008. CHMP tog efterfølgende referencemedlemsstatens holdning og holdningen hos den medlemsstat, der gjorde indsigelse, til efterretning og besluttede at vedtage en liste med spørgsmål til Blood Products Working Party (BPWP) - arbejdsgruppen vedrørende blodprodukter - med henblik på at modtage arbejdsgruppens synspunkt, både vedrørende specifikke spørgsmål i forbindelse med dette bestemte produkt samt generelle spørgsmål i forbindelse med immunoglobuliner.

Sammendrag af rapporten fra BPWP og CHMP's holdning:

1. Er en enkelt farmakokinetisk undersøgelse, som er foretaget på en anden population og med et andet dosisregime end dem, der er påtænkt i markedsføringstilladelsen, tilstrækkelig til at underbygge effekten i alle indikationerne i det europæiske grundlæggende produktresumé for immunoglobuliner, uden at der er behov for en specifik klinisk undersøgelse til påvisning af produktets effekt?

Ansøgeren har angivet, at det eneste relevante effektmål for denne type produkt er niveauet af beskyttende anti-HBs i plasmaet, da det efter indførelsen af vaccine ikke længere er muligt at vurdere produktets effekt på baggrund af forekomsten af nye infektioner. Ansøgeren indgav endvidere adskillige kliniske undersøgelser foretaget på populationer, der er repræsentative for den population, der er anført i produktresuméet, som bibliografisk reference, og disse bekræfter virkningen af UMAN BIG i de påståede indikationer. Ansøgeren påviste også, at det var umuligt at gennemføre kliniske

undersøgelser i nogen af de i indikationen angivne populationer, med undtagelse af nyfødte, efter indførelsen af vaccinen.

Ansøgeren indsendte data fra undersøgelse PK KB-036, som evaluerer den farmakokinetiske profil for hepatitis B-immunoglobuliner hos HBs-Ag-negative patienter, som har modtaget levertransplantation (OLT-patienter), med henblik på at understøtte produktets effekt. Undersøgelsen blev foretaget på forskellige populationer og med langt højere dosis end angivet i det relevante grundlæggende produktresumé, fordi ansøgeren ikke fandt indikationerne, doseringen og de farmakokinetiske oplysninger i det grundlæggende produktresumé produktspecifikke, men mente, at de finder anvendelse på produkter, der overholder Den Europæiske Farmakopés relevante monografi, såsom UMAN BIG. Ansøgeren forelagde bibliografiske data, der viste, at farmakokinetikken for UMAN BIG i den population, som den farmakokinetiske undersøgelse var foretaget på, kan lægges oven i raske frivillige forsøgspersoners, hvorfor populationen i undersøgelse KB-036, selv om denne repræsenterede en bestemt undergruppe af patienter, ikke havde nogen indflydelse på resultaterne. Litterære referencer viser endvidere, at UMAN BIG's farmakokinetiske profil er sammenlignelig med andre intramuskulære hepatitis B-immunoglobulinprodukters farmakokinetiske profil.

Ansøgeren forelagde omfattende publicerede data om anvendelsen af UMAN BIG ved hepatitis B-profylakse hos nyfødte af mødre med HBsAg for at påvise dets effekt i denne specifikke undergruppe. Over 1.000 nyfødte italienske børn, der var en del af undersøgelsen (publiceret mellem 1983 og 2001), modtog UMAN BIG, og dosisregimet og beskyttelsestærsklen (10 mIE/ml) var i overensstemmelse med bestemmelserne i det aktuelle grundlæggende produktresumé og forslåede produktresumé. Der er tilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og farmakokinetik ved UMAN BIG hos nyfødte, som er givet med henblik på forebyggelse af overførsel af HVB fra HBsAg-inficerede mødre. Der foreligger også overbevisende dokumentation for, at UMAN BIG, sammen med aktiv anti-HVB-immunisering, forhindrede overførsel af HVB fra anti-HBe+-mødre til nyfødte. Endelig indikerede de dokumenter, som ansøgeren anførte, at UMAN BIG forhindrede nyfødte af HBeAg-inficerede mødre i at blive kroniske bærere af HBsAg.

BPWP mente, at UMAN BIG overholder Den Europæiske Farmakopés monografi (0722) og har i en undersøgelse af stabiliserede HBsAg/HBeAg-negative patienter, der har modtaget levertransplantation, vist sig at have en farmakokinetisk profil og sikkerhedsprofil inden for det forventede område for immunoglobulin. Der blev nået niveauer af antistoffer på ≥ 100 IE/ml. Der blev endvidere indgivet publicerede data fra ikkesponsorerede undersøgelser om anvendelsen af UMAN BIG i forbindelse med hepatitis B-profylakse hos 1.000 nyfødte af mødre med HBsAg. Dosisregimet og beskyttelsestærsklen var i overensstemmelse med det aktuelle grundlæggende produktresumé. På baggrund af det "proof-of-principle", der fandt anvendelse på alle immunoglobuliner, fandt BPWP, at det var acceptabelt at indsende en enkelt farmakokinetisk undersøgelse.

CHMP bemærkede, at UMAN BIG fremstilles af store mængder humant plasma via en konsolideret og valideret industriel proces, og at UMAN BIG's overholdelse af Den Europæiske Farmakopés monografier er veldokumenteret. PK KB-036-undersøgelsen viser, at anti-HBsAg-antistofferne i UMAN BIG opretholder de naturlige antistoffers kinetiske profil, og at hele produktionsprocessen ikke har indflydelse på deres egenskaber eller immunoglobulinmolekylets integritet og derfor ikke ændrer den biologiske respons. Den farmakokinetiske adfærd kan, særlig hvad angår anti-HB-antistoffernes halveringstid og opretholdelsen af et beskyttende niveau af antistoftitre, betragtes som en acceptabel surrogatmarkør for effekt. CHMP bemærkede endvidere forpligtelsen til at gennemføre en observationsundersøgelse af nyfødte af mødre med hepatitis B-virus. CHMP mente derfor, at disse resultater, sammen med overensstemmelsen med kravene i Den Europæiske Farmakopé, hvad angår styrke og den store erfaring inden for klinisk anvendelse, understøttede produktets effekt og de indikationer, der er ansøgt om i produktresuméet, og mente, at det var acceptabelt at indsende en enkelt farmakokinetisk undersøgelse.

2. Er data om sikkerhed efter markedsføring, der er genereret i et enkelt EU-land, tilstrækkelige til at definere produktets sikkerhedsprofil?

Ansøgeren forelagde et sammendrag af de tilgængelige data vedrørende erfaringer efter markedsføring for både UMAN BIG og IMMUNOHBs (et andet varemærke for et identisk produkt med samme pakningsstørrelser og koncentration, fremstillet af samme fremstillingsvirksomheder via den samme fremstillingsproces), hvoraf det fremgik, at der på verdensplan er solgt ca. 143.381.160 IE IMMUNOHBs og ca. 11.695.680 IE UMAN BIG mellem juni 1995 og december 2007. Ansøgeren forelagde endvidere eksponeringsdata, hvoraf det fremgik, at der i alt var givet ca. 143.589 injektioner til patienter. Ansøgeren modtog i løbet af denne periode ingen indberetninger om bivirkninger i forbindelse med IMMUNOHBs og UMAN BIG, hverken gennem litteratur eller fra tilsynsmyndighederne, læger, farmaceuter eller patienter. Søgning i litteraturen efter specifikke immunoglobuliner til intramuskulær administration har generelt vist en tilfredsstillende tolerance- og sikkerhedsprofil, omend der er blevet observeret milde til moderate bivirkninger. Der er også set et begrænset antal tilfælde af kvalme, opkastning, hypotension, takykardi og allergiske eller anafylaktiske reaktioner. Den potentielle risiko for at overføre smitstoffer gennem administration af antihepatitis B-immunoglobuliner er endvidere blot teoretisk som følge af den bedste anerkendte viden og de bedste anerkendte procedurer for kvalitetskontrol.

Ansøgeren konkluderede, at der ikke er nogen nye oplysninger om tolerabilitet, der giver anledning til en ændring af sikkerhedsprofilen for UMAN BIG. Ifølge ansøgeren taler produktets egenskaber, de tilgængelige sikkerhedsdata og det overordnede sikkerhedssystem ikke for en anbefaling om yderligere risikominimeringsaktiviteter.

BPWP vurderede, at data vedrørende sikkerhed efter markedsføring, som er genereret i en enkelt EU-medlemsstat, kan være tilstrækkelige til at definere produktets sikkerhedsprofil, forudsat at kvaliteten af dataene og lægemiddelovervågningssystemet er tilfredsstillende.

CHMP bemærkede, at Italien har haft et aktivt lægemiddelovervågningssystem siden 1975 til at sikre streng kontrol af de bivirkninger, der kan forekomme i forbindelse med lægemidler, og at den italienske lægemiddelovervågningsdatabase ikke indeholder en eneste angivelse af formodede bivirkninger vedrørende UMAN BIG, i overensstemmelse med ansøgerens redegørelse for UMAN BIG's sikkerhed. CHMP fandt derfor, at de indsendte data om sikkerhed efter markedsføring var tilstrækkelige til at vurdere produktets sikkerhedsprofil, selv om de stammede fra en enkelt EU-medlemsstat.

3. Bør der indgives ikkekliniske produktspecifikke sikkerhedsoplysninger for dette produkt, i overensstemmelse med punkt 5.3 i det grundlæggende produktresumé for human immunoglobulin til intravenøs administration? Hvilke ikkekliniske undersøgelser skal der i bekræftende fald foretages?

BPWP fandt, at data fra prækliniske undersøgelser ikke tilfører nogen supplerende oplysninger vedrørende selve immunoglobulinet, og at der ofte er behov for data vedrørende hjælpestofferne. UMAN BIG indeholder hjælpestoffet glycin, som er en naturlig aminosyre og derfor ikke forventes at forårsage nogen problemer.

På baggrund af de 28 års kliniske erfaringer med den eksisterende formulering af UMAN BIG fandt CHMP, at sikkerheden for mennesker er blevet grundigt vurderet. På baggrund af den omfattende kliniske anvendelse og de understøttende lægemiddelovervågningsoplysninger var CHMP endvidere af den mening, at der ikke aktuelt var grundlag for en ny præklinisk undersøgelse.

4. Er BPWP af den opfattelse, at der er behov for at udarbejde et specifikt vejledningsnotat om klinisk undersøgelse af hepatitis B-immunoglobuliner fremstillet af humant plasma med henblik på at fastsætte krav, særlig hvad angår udformningen af kliniske undersøgelser og de påkrævede sikkerhedsdata for de indikationer, der gøres gældende?

BPWP bemærkede, at en vejledning ikke ville være til hjælp i forbindelse med igangværende ansøgninger, men at en kombineret vejledning vedrørende oplysninger var forventet som støtte i forbindelse med ansøgninger vedrørende specifikke immunoglobuliner mod hepatitis B, varicella,

stivkrampe, centraleuropæisk hjernebetændelse og rabies, for hvilke der på nuværende tidspunkt kun findes et grundlæggende produktresumé.

CHMP giver sin fulde støtte til udarbejdelsen af en kombineret vejledning vedrørende specifikke immunoglobuliner med henblik på at harmonisere kravene for udstedelse af markedsføringstilladelse.

CHMP søgte således rådgivning hos BPWP angående de fire spørgsmål, der var til diskussion, og bemærkede den positive anbefaling til fordel for UMAN BIG i en rapport fra BPWP af 27. november 2008. CHMP bemærkede, at der gennem mere end 28 års omfattende klinisk anvendelse, efter omfattende anvendelse i perioden før og efter vaccination, ikke var blevet indberettet nogen sikkerhedsproblemer, og at den italienske lægemiddelovervågningsdatabase ikke indeholdt en eneste angivelse af formodede bivirkninger i forbindelse med UMAN BIG. CHMP bemærkede endvidere forpligtelsen til at foretage en observationsundersøgelse på nyfødte af mødre med hepatitis B-virus. CHMP var af den opfattelse, at virkningen i de søgte indikationer var blevet påvist på baggrund af den indsendte farmakokinetiske undersøgelse og litteraturoplysningerne. CHMP er derfor af den mening, at benefit/risk-forholdet for produktet kan betragtes som positivt, og at produktet kan godkendes.

BEGRUNDELSE FOR UDTALELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP vurderede, at de indsendte data vedrørende sikkerhed efter markedsføring var tilstrækkelige til at fastslå den positive sikkerhedsprofil for UMAN BIG.
- CHMP vurderede UMAN BIG's effektprofil til at være tilfredsstillende for de indikationer, der er ansøgt om i produktresuméet.
- CHMP vurderede benefit/risk-forholdet for UMAN BIG til at være positivt -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelser for UMAN BIG. Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen bevares i de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, som nævnt i bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresume, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.