

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Cymevene i.v. und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Am 15. September 2014 setzte die Europäische Kommission die Europäische Arzneimittel-Agentur im Namen aller Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über eine Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen des Arzneimittels Cymevene i.v. und zugehörigen Bezeichnungen, deren Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen F. Hoffman – La Roche Ltd. ist, zu harmonisieren. Das Befassungsverfahren wurde in der Sitzung im Dezember 2014 eingeleitet.

Cymevene i.v. wurde erstmals am 15. Juni 1988, der als sein internationales Geburtsdatum (International Birth Date, IBD) gilt, im Vereinigten Königreich zugelassen. In den meisten europäischen Ländern wurden nationale Zulassungen erteilt. Cymevene i.v. ist in allen EU-Mitgliedstaaten, außer in Lettland, Malta und Slowenien, zugelassen.

Cymevene i.v. enthält Ganciclovir, ein synthetisches Analogon von 2'-Desoxyguanosin, das die Replikation (Vermehrung) von Herpesviren hemmt. Zu den empfindlichen menschlichen Viren zählen das humane Cytomegalievirus (HCMV), das Herpes-simplex-Virus 1 und 2 (HSV-1 und HSV-2), das humane Herpesvirus 6, 7 und 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Varicella-zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus.

Cymevene i.v. wird parenteral als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht. Das Arzneimittel ist in Durchstechflaschen zu je 10 ml als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Es ist ausschließlich in der Wirkstärke 500 mg erhältlich.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte Unterlagen zur Unterstützung der Anwendungsgebiete zur Behandlung und Vorbeugung der CMV-Erkrankung ein.

Zur Behandlung bei Erwachsenen wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Studien unter Beteiligung von Patienten mit AIDS durchgeführt. Zehn klinische Studien wurden im Zeitraum von 1986 bis 1996 bei AIDS-Patienten durchgeführt. Bei den meisten Studien handelte es sich um unverblindete, kontrollierte Studien. In den meisten Studien wurde die Wirksamkeit von Ganciclovir-Dosen von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg und 6 mg/kg i.v. b.i.d. über einen Zeitraum von 2 Wochen (Induktionstherapie) und darauf folgenden Erhaltungsdosen von 5 mg/kg oder 6 mg/kg zur Behandlung von CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten bewertet. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten eine positive Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung, das Wiederauftreten von CMV-Infektionen und die Inzidenz der Erkrankung.

Die Behandlung der CMV-Erkrankung bei Empfängern von Stammzelltransplantaten (SZT) und Transplantaten solider Organe wird in den Leitlinien empfohlen. Die Daten zur Unterstützung des vorgeschlagenen Anwendungsgebiets entstammen der veröffentlichten Literatur.

Es gibt keine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserte Studien zur Behandlung von CMV bei Stammzelltransplantatempfängern. Verschiedene klinische Behandlungsleitlinien raten zu einer angemessenen Behandlung und Vorbeugung der CMV-Erkrankung bei Stammzelltransplantatempfängern. Es wurde eine nicht-systematische Überprüfung der Diagnose, Vorbeugung und Behandlung der CMV-Erkrankung bei Empfängern von hämatopoietischen Stammzelltransplantaten (HSZT) durchgeführt. In Bezug auf Empfänger

allogener HSZT führt die Überprüfung zu der Schlussfolgerung, dass die CMV-Erkrankung mit antiviralen Mitteln, wie etwa Ganciclovir oder Foscarnet, mit einer 2- bis 3-wöchigen Induktionstherapie gefolgt von einer 3- bis 4-wöchigen Erhaltungstherapie behandelt werden sollte.

Es gibt keine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten Studien zur Behandlung der CMV-Erkrankung bei Krebspatienten. Die Behandlungsleitlinien¹ empfehlen die Anwendung von Ganciclovir zur CMV-Prophylaxe bei Empfängern allogener Stammzelltransplantate und bei Patienten, die eine Alemtuzumab-Therapie erhalten.

Es gibt keine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten Studien zur Behandlung von CMV bei Stammzelltransplantatempfängern. Verschiedene klinische Behandlungsleitlinien raten jedoch zu einer angemessenen Behandlung und Vorbeugung der CMV-Erkrankung bei diesen Patienten.

Zur Vorbeugung der CMV-Erkrankung ist Ganciclovir nur bei Transplantatempfängern und Patienten, die sich einer Chemotherapie gegen Krebs unterziehen, indiziert. Klinische Prüfungen schlossen nur Patienten mit hämatologischen Malignitäten ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gibt an, dass andere Krebspatienten, die sich Chemotherapien unterziehen, nicht routinemäßig eine CMV-Prophylaxe benötigen. Gewisse Hochrisiko-Patienten, wie etwa Patienten asiatischer Herkunft, insbesondere jene, die Rituximab oder eine Hyper-CVAD-Chemotherapie erhalten, können jedoch davon profitieren.

Bei AIDS-Patienten wird eine Vorbeugung der CMV-Erkrankung nicht mehr empfohlen, da die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) das Risiko für CMV-Erkrankungen bei AIDS-Patienten gesenkt hat. Vor der Einführung der HAART erlitten etwa 30 % der AIDS-Patienten eine CMV-Retinitis, was eine CMV-Prophylaxe notwendig machte.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat keine formalen Studien in der Population der Kinder und Jugendlichen durchgeführt. Das geänderte Anwendungsgebiet (und die geänderte Dosierung) für Jugendliche ab 12 Jahren beruht auf nicht vom Unternehmen gesponserten Ganciclovir-Studien und Behandlungsleitlinien². Die Einschlusskriterien bezüglich des Alters geeigneter Patienten waren bei den Ganciclovir-Studien unterschiedlich. Einige der Studie wurden vor allem bei Erwachsenen durchgeführt, schlossen jedoch auch Kinder ein. Obwohl die Daten spärlich sind, kann die Schlussfolgerung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und die Dosierung nach Ansicht des CHMP auf Jugendliche ab 12 Jahren unter Berücksichtigung der besonderen Schwere der Erkrankung, für die es indiziert ist, extrapoliert werden.

Die Anwendung von Ganciclovir bei pädiatrischen Transplantatempfängern und HIV/AIDS-Patienten wird in den aktuellen maßgeblichen Behandlungsleitlinien empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Zusätzliche Daten in dieser Population müssen künftig im Zuge angemessener Zulassungsverfahren eingereicht werden.

Der CHMP gelangte nach der Beurteilung aller derzeit verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass das harmonisierte Anwendungsgebiet für Cymevene i.v. wie folgt geändert werden sollte:

Cymevene wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur:

- *Behandlung der durch das Cytomegalievirus verursachten Erkrankung (CMV-Erkrankung) bei immungeschwächten Patienten;*
- *Vorbeugung der CMV-Erkrankung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs).*

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antiviralen Mitteln sollten beachtet werden.

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 [Zitat: April 2014].

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Die harmonisierten Informationen zur Dosierung wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Anwendungsgebiet aufgeführt, d. h. Standarddosierung für die Behandlung der CMV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit normaler Nierenfunktionen und Standarddosierung für die Vorbeugung der CMV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion, die eine Prophylaxe oder vorbeugende Therapie anwenden.

Es liegen spezielle Dosierungsanweisungen für Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten und pädiatrische Patienten vor. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Dosierungsempfehlungen stimmen mit den Anwendungsgebieten überein. Cymevene wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Es liegen klinische Studien, pharmakodynamische Daten und Behandlungsleitlinien zur Unterstützung der Anwendung der gleichen Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen zur Behandlung und Vorbeugung der CMV-Erkrankung vor.

Cymevene darf nur als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht werden. Der hohe pH-Wert von Ganciclovir kann zu einer schweren Reizung des Gewebes führen, wenn das Arzneimittel intramuskulär oder subkutan injiziert wird, und die Toxizität kann sich verstärken, wenn die intravenöse Verabreichung schnell erfolgt. Es ist Vorsicht in Bezug auf die Notwendigkeit geboten, Cymevene als intravenöse Infusion über 1 Stunde zu verabreichen. Die Gefahren im Zusammenhang mit anderen Verabreichungswegen oder -raten wurden dargelegt. Darüber hinaus wurde der Wortlaut zu den Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit dem Arzneimittel harmonisiert.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Es bestanden keine großen Diskrepanzen zwischen den bestehenden Wortlauten in den einzelnen Mitgliedstaaten. Zwei Gegenanzeigen standen letztlich in diesem Abschnitt in Bezug auf Kreuzallergien und Stillen.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit unterschieden sich in den einzelnen Mitgliedstaaten. Der CHMP einigte sich auf einen gemeinsamen Wortlaut.

Die Sicherheit der Anwendung von Ganciclovir bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Allerdings diffundiert Ganciclovir leicht durch die menschliche Plazenta. In Tierstudien wurde Ganciclovir mit einer Reproduktionstoxizität und Teratogenität assoziiert. Daher sollte Ganciclovir nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn die klinische Notwendigkeit einer Behandlung der Frau überwiegt gegenüber dem potenziellen teratogenen Risiko für den Fetus.

Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir in die Muttermilch übergeht. Aber die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch übergeht und beim gestillten Kind zu schweren Nebenwirkungen führt, kann nicht ausgeschlossen werden. Daher muss das Stillen während der Behandlung mit Ganciclovir unterbrochen werden.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus Studien zu Valganciclovir, die bei Kindern durchgeführt wurden, wurden auch als relevant für die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir dargelegt (die

klinische Anwendung von Valganciclovir, das Prodrug von Ganciclovir, wurde in der EU für pädiatrische Transplantatempfänger von soliden Organen zur Vorbeugung der CMV-Erkrankung zugelassen). Diese Zusätze zu den Sicherheitsinformationen wurden vom CHMP als relevant erachtet und akzeptiert.

Etikettierung

Die Etikettierung wurde während dieses Verfahrens überprüft und es wurden Änderungen vorgenommen, vor allem zur Angleichung an das QRD-Template.

Packungsbeilage

Nachdem alle Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgeschlossen wurden, wurden Änderungen an der Packungsbeilage vorgenommen. Der CHMP stimmte dem Wortlaut der endgültigen Packungsbeilage zu.

QUALITÄT – MODUL 3

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag zur Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor.

Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

Begründung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Erörterungen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP die harmonisierten Sätze von Produktinformationsdokumenten für Cymevene i.v. und zugehörige Bezeichnungen.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet.

war der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cymevene i.v. und zugehörigen Bezeichnungen als positiv zu erachten ist. Der CHMP verabschiedete ein befürwortendes Gutachten, in dem er die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfiehlt, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III des Gutachtens des CHMP für Cymevene i.v. und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) aufgeführt sind.