

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της
άδειας κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Cymeneve i.v. και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Στις 15 Σεπτεμβρίου 2014, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, εκ μέρους όλων των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας, υπέβαλε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για εναρμόνιση της εθνικής περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων Cymeneve i.v. και λοιπές εμπορικές ονομασίες, των οποίων κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι η F. Hoffman – La Roche Ltd. Η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στη συνεδρίαση του Δεκεμβρίου 2014.

Το Cymeneve i.v. εγκρίθηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο στις 15 Ιουνίου 1988, ημερομηνία η οποία ορίστηκε ως η διεθνής γενέθλιος ημερομηνία (IBD) του φαρμάκου. Εθνική έγκριση έχει ληφθεί στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Το Cymeneve i.v. είναι εγκεκριμένο σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ εκτός από τη Λετονία, τη Μάλτα και τη Σλοβενία.

Το Cymeneve i.v. περιέχει γκανσικλοβίρη, ένα συνθετικό ανάλογο της 2'-δεοξυγουανοσίνης, το οποίο αναστέλλει την αντιγραφή των ερπητοϊών. Οι ευαίσθητοι ιοί του ανθρώπου περιλαμβάνουν τον ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (HCMV), τον ανθρώπινο ιό του απλού έρπητα τύπου 1 και 2 (HSV-1 και HSV-2), τον ανθρώπινο ερπητοϊό τύπου 6, 7 και 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό της ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) και τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Το Cymeneve i.v. χορηγείται παρεντερικά με ενδοφλέβια έγχυση για 1 ώρα. Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε φιαλίδια των 10 ml ως κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι διαθέσιμη μόνο η περιεκτικότητα των 500 mg.

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε τεκμηρίωση για την υποστήριξη τόσο των θεραπευτικών ενδείξεων όσο και της πρόληψης των νόσων από CMV.

Για τη θεραπεία ενηλίκων, οι μελέτες διενεργήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σε ασθενείς με AIDS. Δέκα κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου από το 1986 έως το 1996 σε ασθενείς με AIDS. Η πλειονότητα των μελετών αυτών ήταν ανοικτές ελεγχόμενες μελέτες. Στις περισσότερες μελέτες αποτελεσματικότητας της γκανσικλοβίρης, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις των 2,5 mg/kg, 5 mg/kg και 6 mg/kg i.v. b.i.d. για 2 εβδομάδες (θεραπεία επαγωγής) και στη συνέχεια δόσεις συντήρησης των 5 mg/kg ή 6 mg/kg, οι οποίες αξιολογήθηκαν προς τη θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV σε ασθενείς με AIDS. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν ωφέλιμη δράση στην εξέλιξη της νόσου, την υποτροπή των λοιμώξεων από CMV και τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου.

Η θεραπεία νόσων από CMV σε λήπτες μοσχεύματος βλαστικών κυττάρων (SCT) και μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (SOT) συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ενώ τα υποστηρικτικά δεδομένα της προτεινόμενης ένδειξης προέρχονται από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Δεν υπάρχουν μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τη θεραπεία νόσων από CMV σε ασθενείς που είχαν λάβει μόσχευμα βλαστικών κυττάρων. Διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία συνιστούν τη θεραπεία και πρόληψη νόσων από CMV σε ασθενείς που είχαν λάβει μόσχευμα βλαστικών κυττάρων. Διενεργήθηκε μία μη συστηματική μελέτη διάγνωσης, πρόληψης και θεραπείας νόσων από CMV σε ασθενείς που είχαν λάβει μόσχευμα αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT). Για τους λήπτες αλλογενούς HSCT, το συμπέρασμα της

ανασκόπησης ήταν ότι για τη θεραπεία των νόσων από CMV θα πρέπει να χορηγούνται αντιϊικοί παράγοντες όπως η γκανσικλοβίρη ή η φוסκαρνέτη, με θεραπεία επαγωγής 2-3 εβδομάδων ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης 3-4 εβδομάδων.

Δεν υπάρχουν μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τη θεραπεία νόσων από CMV σε ογκολογικούς ασθενείς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία¹ συνιστούν τη χρήση γκανσικλοβίρης για προφύλαξη από τον CMV σε λήπτες αλλογενούς μοσχεύματος βλαστικών κυττάρων και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αλεμπουζουμάμης.

Δεν υπάρχουν μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τη θεραπεία νόσων από CMV σε ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα βλαστικών κυττάρων αλλά διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία συνιστούν κατάλληλη θεραπεία και πρόληψη νόσων από CMV στους εν λόγω ασθενείς.

Για την πρόληψη των νόσων από CMV, η γκανσικλοβίρη ενδείκνυται μόνο σε λήπτες μοσχεύματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Οι κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν μόνο ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δηλώνει ότι υπόλοιποι ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία δεν χρήζουν τακτικής προφύλαξης από τον CMV, αλλά συγκεκριμένοι ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως οι ασιάτες ασθενείς, ειδικά αυτοί που λαμβάνουν ριτουξιμάμη ή χημειοθεραπεία hyper-CVAD μπορούν να ωφεληθούν.

Σε ασθενείς με AIDS, η πρόληψη των νόσων από CMV δεν συνιστάται πλέον, επειδή η υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) έχει μειώσει τον κίνδυνο νόσων από CMV σε ασθενείς με AIDS. Πριν από την εισαγωγή της HAART, περίπου το 30% των ασθενών με AIDS, εμφάνισε αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, γεγονός που κατέστησε αναγκαία την προφύλαξη από τον CMV.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν έχει διενεργήσει επίσημες μελέτες στον πληθυσμό των παιδιατρικών ασθενών. Η τροποποιημένη θεραπευτική ένδειξη (και δοσολογία) για εφήβους ηλικίας από 12 ετών και άνω βασίζεται σε μελέτες της γκανσικλοβίρης μη χρηματοδοτούμενες από την εταιρεία και σε κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία². Τα κριτήρια συμπερίληψης σχετικά με την ηλικία των επιλέξιμων ασθενών σε μελέτες της γκανσικλοβίρης ποικίλλουν. Κάποιες από τις μελέτες διενεργούνται κυρίως σε ενήλικες αλλά συμπεριέλαβαν και παιδιά. Αν και τα δεδομένα είναι ανεπαρκή, η CHMP έκρινε ότι δεν είναι εφικτή η παρέκταση του συμπεράσματος σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου και της δοσολογίας σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, λαμβανομένης υπόψη της πολύ σοβαρής φύσης της νόσου για την οποία η γκανσικλοβίρη ενδείκνυται.

Η χρήση γκανσικλοβίρης σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος και ασθενείς με AIDS/HIV συνιστάται από τις τρέχουσες ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Πρόσθετα δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό θα πρέπει να υποβληθούν στο μέλλον μέσω της κατάλληλης ρυθμιστικής διαδικασίας.

Αφού εξέτασε όλα τα δεδομένα που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα, η CHMP έκρινε ότι η εναρμονισμένη θεραπευτική ένδειξη για το Cymevene i.v. θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Το Cymevene ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω για:

- τη θεραπεία των νόσων από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς,
- την πρόληψη νόσων από CMV σε ασθενείς με φαρμακοεπαγόμενη ανοσοκαταστολή (για παράδειγμα, μετά από μεταμόσχευση οργάνων ή χημειοθεραπεία για καρκίνο).

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίσημη καθοδήγηση σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιϊικών παραγόντων.

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].

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόποι χορήγησης

Οι εναρμονισμένες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ανά ένδειξη, δηλ. τυπική δοσολογία για τη θεραπεία νόσων από CMV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και τυπική δοσολογία για την πρόληψη των νόσων από CMV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, με χρήση προφύλαξης ή προληπτικής θεραπείας.

Παρέχονται ειδικές οδηγίες δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ηλικιωμένα άτομα και παιδιατρικούς ασθενείς. Οι συστάσεις δοσολογίας που προτείνονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας συμφωνούν με τις ενδείξεις. Το Cymevene ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω. Κλινικές μελέτες, φαρμακοδυναμικά δεδομένα και κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία παρέχονται για την υποστήριξη της χρήσης της ίδιας δόσης σε ενήλικες και εφήβους για τη θεραπεία και πρόληψη των νόσων από CMV.

Το Cymevene πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση κατά τη διάρκεια 1 ώρας. Το υψηλό pH της γκανσικλοβίρης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό των ιστών εάν το προϊόν χορηγείται ενδομυϊκά ή με υποδόρια ένεση, ενώ η τοξικότητα μπορεί να αυξηθεί εάν η ενδοφλέβια χορήγηση είναι ταχεία. Διατυπώθηκε επίσης προειδοποιητική σύσταση σχετικά με τη χορήγηση του Cymevene με ενδοφλέβια έγχυση για 1 ώρα και τους κινδύνους που συνδέονται με άλλες οδούς ή ταχύτητες χορήγησης. Επιπλέον, η διατύπωση σχετικά με τις προφυλάξεις χειρισμού του προϊόντος έχει εναρμονιστεί.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υφιστάμενων διατυπώσεων στα επιμέρους κράτη μέλη. Τέλος, στην εν λόγω παράγραφο υπήρχαν δύο αντενδείξεις σχετικά με τη διασταυρούμενη υπερευαισθησία και τον θηλασμό.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Οι πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό διέφεραν στα επιμέρους κράτη μέλη. Η CHMP συμφώνησε επί μιας κοινής διατύπωσης.

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της γκανσικλοβίρης σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η γκανσικλοβίρη διαχέεται εύκολα μέσω του ανθρώπινου πλακούντα. Σε μελέτες σε ζώα, η γκανσικλοβίρη συνδέθηκε με αναπαραγωγική τοξικότητα και τερατογένεση. Συνεπώς, η γκανσικλοβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν η κλινική ανάγκη για θεραπεία της γυναίκας υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου τερατογένεσης στο έμβρυο.

Είναι άγνωστο εάν η γκανσικλοβίρη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά η πιθανότητα η γκανσικλοβίρη να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και να προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γκανσικλοβίρη θα πρέπει να διακόπτεται.

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από μελέτες της βαλγκανσικλοβίρης που διενεργήθηκαν σε παιδιά υποβλήθηκαν επίσης ως συναφή με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης [η κλινική χρήση της βαλγκανσικλοβίρης, του

προφαρμάκου της γκανσικλοβίρης έχει εγκριθεί στην ΕΕ για παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (SOT) για πρόληψη των νόσων από CMV]. Οι προσθήκες αυτές στις πληροφορίες ασφάλειας θεωρήθηκαν συναφείς και έγιναν δεκτές από τη CHMP.

Επισήμανση

Κατά την εν λόγω διαδικασία η επισήμανση επανεξετάστηκε και εισήχθησαν αλλαγές, κυρίως για λόγους ευθυγράμμισης με τα πρότυπα που καθορίστηκαν από την ομάδα ελέγχου της ποιότητας των κειμένων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ακολουθώντας όλων των αλλαγών στην ΠΧΠ, τροποποιήθηκε και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Η CHMP συμφώνησε επί της τελικής διατύπωσης του φύλλου οδηγιών χρήσης.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ – ΕΝΟΤΗΤΑ 3

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε πρόταση εναρμόνισης της ενότητας περί ποιότητας.

Με βάση την επανεξέταση των δεδομένων, η CHMP ενέκρινε την εναρμόνιση της Ενότητας 3.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση των προτάσεων και των απαντήσεων των κατόχων αδειών κυκλοφορίας και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών προϊόντος για το Cymevene i.v. και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- αντικείμενο της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Cymevene IV και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική. Η CHMP διατύπωσε θετική γνώμη, εισηγούμενη για το Cymevene i.v. και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης, σύμφωνα με όσα ορίζονται στο Παράρτημα III της γνώμης της CHMP.