

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ(-ΕΣ), ΤΙΣ(ΤΗΝ)
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(-Α) ΤΩΝ(ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ(-ΟΥ) ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(-ΟΣ),
ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(-ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ), ΤΟΝ(ΤΟΥΣ)
ΚΑΤΟΧΟ(-ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>Ευρωπαϊκή</u> <u>Ένωση/Ευρωπαϊκή</u> <u>Οικονομική</u> <u>Ένωση</u>	<u>Κάτοχος της άδειας</u> <u>κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία)</u> <u>Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-</u> <u>τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο</u> <u>(συγκέντρωση)</u>
Αυστρία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Δανία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	UMAN BIG	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Γερμανία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	UMAN BIG	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Ουγγαρία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	Umanbig 180 NE/ml	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Ιταλία	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ		UMAN BIG	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Πολωνία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	UMAN BIG	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml
Πορτογαλία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ΙΤΑΛΙΑ	UMAN BIG	180 ΔΜ/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔΜ/ml 540ΔΜ/3ml

<u>Κράτος Μέλος</u> <u>Ευρωπαϊκή</u> <u>Ένωση/Ευρωπαϊκή</u> <u>Οικονομική</u> <u>Ένωση</u>	<u>Κάτοχος της άδειας</u> <u>κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία)</u> <u>Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-</u> <u>τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο</u> <u>(συγκέντρωση)</u>
Σουηδία		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 ΔM/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση	180 ΔM/ml 540ΔM/3ml

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ UMAN BIG

Το UMAN BIG είναι προερχόμενο από πλάσμα φαρμακευτικό σκεύασμα ανοσοσφαιρινών (κυρίως IgG) με ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση αντισωμάτων κατά του επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg). Το UMAN BIG ανήκει στη φαρμακολογική κατηγορία των άνοσων ορών και των ειδικών ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών ενδομυϊκής χορήγησης και περιέχει 100-180 g/l πρωτεϊνών πλάσματος, εκ των οποίων τουλάχιστον 90% είναι ανοσοσφαιρίνες G (IgG). Το σκεύασμα περιέχει ειδικά αντισώματα εξουδετέρωσης του ιού της ηπατίτιδας Β σε συγκέντρωση τουλάχιστον 180 IU/ml. Κυκλοφορεί στην αγορά από το 1979 και χορηγείται ενδομυϊκώς. Η βιολογική απόκριση του UMAN BIG παραμένει σταθερή, καθώς παρασκευάζεται από μεγάλες δεξαμενές ανθρωπίνου πλάσματος μέσω πάγιας και επικυρωμένης βιομηχανικής διεργασίας, η οποία διασφαλίζει τη συμμόρφωσή του προς τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, καθώς και την αναπαραγωγιμότητα των χαρακτηριστικών ποιότητάς του. Η αίτηση για το UMAN BIG 180 IU/ml ενέσιμο διάλυμα υποβλήθηκε στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, βάσει της άδειας κυκλοφορίας που χορήγησε το κράτος μέλος αναφοράς (Ιταλία) στις 2 Ιουνίου 1979.

Η Ελλάδα, ήτοι το κράτος μέλος που προέβαλε αντιρρήσεις, επεσήμανε δυνητικά σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία όσον αφορά τον σχεδιασμό της φαρμακοκινητικής μελέτης που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αρχικής αίτησης, διότι ο πληθυσμός που μετείχε στη φαρμακοκινητική μελέτη αντιπροσώπευε ασθενείς διαφορετικού τύπου από τον πληθυσμό για τον οποίο προορίζεται το UMAN BIG και διότι η χορηγούμενη δόση ήταν διαφορετική από τη δοσολογία που αναφέρεται στην ΠΧΠ. Η Ελλάδα θεώρησε ότι η μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας αποτελεί συνήθη αιτία μεταβολής της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου και ότι η δόση στο πλαίσιο της φαρμακοκινητικής μελέτης ήταν πολύ υψηλότερη από τη δόση που προτάθηκε στο αντίστοιχο κύριο μέρος της ΠΧΠ και στην προτεινόμενη ΠΧΠ. Ως εκ τούτου, δεν είναι εφικτή η παρεκβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης στον πληθυσμό στον οποίο αναμένεται να χορηγηθεί το προϊόν και, συνεπώς, τα προστατευτικά επίπεδα των αντισωμάτων anti-HBs στον εν λόγω πληθυσμό δεν είναι γνωστά, όπως δεν είναι ομοίως γνωστό εάν η προτεινόμενη δόση στο κύριο μέρος της ΠΧΠ θα μπορούσε να διασφαλίσει κατάλληλα επίπεδα αντισωμάτων για την προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β σε ενήλικες, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ή σε νεογνά από μητέρες φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β. Στο πλαίσιο της διαδικασίας του κράτους μέλους αναφοράς, ο αιτών δεσμεύτηκε να εκπονήσει μελέτη παρατήρησης σε νεογνά από μητέρες φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β. Το πρωτόκολλο μελέτης προσκομίστηκε στο κράτος μέλος αναφοράς και σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Παρά το γεγονός ότι το κράτος μέλος αναφοράς αποφάνθηκε πως οι προβληθείσες αντιρρήσεις είχαν διευθετηθεί, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που τις προέβαλε εξακολουθούσε να είναι της γνώμης ότι το συγκεκριμένο προϊόν ενέχει δυνητικά σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Κατά συνέπεια, τον Οκτώβριο του 2008, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP). Μετά από την παραπομπή στη CHMP, η Επιτροπή κατέγραψε τις θέσεις του κράτους μέλους αναφοράς και του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους που προέβαλε τις αντιρρήσεις και αποφάσισε να καταρτίσει έναν κατάλογο ερωτημάτων απευθυνόμενων προς την ομάδα εργασίας για τα προϊόντα αίματος (BPWP), προκειμένου να πληροφορηθεί σχετικά με τη θέση της ομάδας τόσο σε ειδικά ζητήματα που σχετίζονται με το συγκεκριμένο προϊόν όσο και σε ζητήματα που αφορούν τις ανοσοσφαιρίνες γενικότερα.

Περίληψη της έκθεσης των θέσεων της BPWP και της CHMP:

1. Σε ό,τι αφορά την εμπεριστατωμένη υποστήριξη όλων των ενδείξεων που προβλέπονται στο κύριο μέρος της Ευρωπαϊκής ΠΧΠ για τις ανοσοσφαιρίνες, αρκεί η διεξαγωγή μίας μόνο φαρμακοκινητικής μελέτης, χωρίς διενέργεια ειδικής κλινικής δοκιμής της αποτελεσματικότητας, σε πληθυσμό και με δοσολογικό σχήμα που διαφέρει από τον πληθυσμό και το δοσολογικό σχήμα που προβλέπεται για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας;

Ο αιτών διευκρίνισε ότι μετά από τον εμβολιασμό, η αποτελεσματικότητα του προϊόντος δεν μπορεί πλέον να αξιολογηθεί βάσει της συχνότητας εμφάνισης νέων λοιμώξεων και, κατά συνέπεια, ο μοναδικός σχετικός δείκτης αποτελεσματικότητας για τα προϊόντα αυτού του είδους είναι το προστατευτικό επίπεδο αντισωμάτων anti-HBs στο πλάσμα. Επιπλέον, ο αιτών υπέβαλε αρκετές μελέτες που διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς αντιπροσωπευτικούς των πληθυσμών που υποδεικνύονται στην ΠΧΠ ως βιβλιογραφικές παραπομπές, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του UMAN BIG για τις αιτούμενες ενδείξεις. Ο αιτών κατέδειξε επίσης ότι, με εξαίρεση την περίπτωση των νεογνών, μετά από εμβολιασμό δεν ήταν εφικτή η διεξαγωγή κλινικής μελέτης σε κανέναν από τους πληθυσμούς που συμπεριλαμβάνονται στην ένδειξη.

Ο αιτών, προκειμένου να υποστηρίξει την αποτελεσματικότητα του προϊόντος, υπέβαλε δεδομένα από την φαρμακοκινητική μελέτη KB-036, η οποία αξιολογεί το φαρμακοκινητικό προφίλ των ανοσοσφαιρινών της ηπατίτιδας Β σε HBs-Ag αρνητικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (ασθενείς με ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος - ΟΜΗ). Η μελέτη διεξήχθη σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ενώ η δόση ήταν πολύ υψηλότερη από την προτεινόμενη στο κύριο μέρος της ΠΧΠ, διότι ο αιτών έκρινε ότι οι ενδείξεις, η δοσολογία και οι φαρμακοκινητικές πληροφορίες που αναφέρονται στο κύριο μέρος της ΠΧΠ δεν αφορούν αποκλειστικά το συγκεκριμένο προϊόν, αλλά ισχύουν για προϊόντα που συμμορφώνονται προς τη σχετική μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, όπως το UMAN BIG. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών, η φαρμακοκινητική του UMAN BIG, στον πληθυσμό στον οποίο διεξήχθη η φαρμακοκινητική μελέτη, υπερτίθεται των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του σε υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, ο πληθυσμός της μελέτης KB 036 δεν επηρέασε τα αποτελέσματα, παρά το γεγονός ότι αντιπροσώπευε ένα συγκεκριμένο υποσύνολο ασθενών. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές παραπομπές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του UMAN BIG μπορεί να συγκριθεί με το προφίλ ενδομυϊκά χορηγούμενων προϊόντων ανοσοσφαιρινών κατά της ηπατίτιδας Β.

Ο αιτών παρουσίασε εκτενή δημοσιευμένα στοιχεία για την προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β που παρέχει το UMAN BIG σε νεογνά με μητέρες φορείς HBsAg, καταδεικνύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αποτελεσματικότητα του προϊόντος για το συγκεκριμένο υποσύνολο πληθυσμού. Περισσότερα από 1.000 νεογνά ιταλικής ιθαγένειας που μετείχαν στις (δημοσιευμένες από το 1983 έως το 2001) μελέτες έλαβαν UMAN BIG, ενώ το δοσολογικό σχήμα καθώς και το κατώτατο όριο προστατευτικού τίτλου (10 mIU/ml) είναι σύμφωνα με όσα προβλέπονται στο κύριο μέρος της ισχύουσας ΠΧΠ και της προτεινόμενης ΠΧΠ. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια και τη φαρμακοκινητική του UMAN BIG στις περιπτώσεις που χορηγείται στα νεογνά για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας από τις μητέρες φορείς HBsAg. Υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το UMAN BIG, σε συνδυασμό με την ενεργητική ανοσοποίηση κατά του ιού της ηπατίτιδας Β, κατάφερε να αναστείλει τη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β σε νεογνά από μητέρες θετικούς φορείς αντισωμάτων anti-HBe. Εν κατακλείδι, σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις στις οποίες παραπέμπει ο αιτών, το UMAN BIG απέτρεψε τη μετατροπή των νεογνών σε χρόνιους φορείς HBeAg από μητέρες φορείς HBeAg.

Η BPWP έκρινε ότι το UMAN BIG συμμορφώνεται προς τη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας (0722), και ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ και το προφίλ της ασφάλειάς του, σε μελέτη που διεξήχθη σε σταθεροποιημένους HBsAg/HBeAg αρνητικούς ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος, εμπίπτει εντός των αναμενόμενων ορίων των ανοσοσφαιρινών. Επιτεύχθηκαν αντισώματα ≥ 100 IU/ml. Επιπλέον, προσκομίστηκαν δημοσιευμένα στοιχεία από μη χρηματοδοτούμενες μελέτες στο πλαίσιο των οποίων χορηγήθηκε UMAN BIG σε περίπου 1.000 νεογνά από μητέρες φορείς HBsAg, για την προφύλαξή τους από την ηπατίτιδα Β. Το δοσολογικό σχήμα και το κατώτατο όριο προστατευτικού τίτλου συνάδουν με το κύριο μέρος της ισχύουσας ΠΧΠ. Βάσει της απόδειξης αρχής που ισχύει για όλες τις ανοσοσφαιρίνες, η BPWP έκρινε ότι αρκεί η υποβολή μίας μόνο φαρμακοκινητικής μελέτης.

Η CHMP επεσήμανε ότι το UMAN BIG παρασκευάζεται από μεγάλες δεξαμενές ανθρωπίνου πλάσματος μέσω παγιωμένης και επικυρωμένης βιομηχανικής διεργασίας και ότι είναι επαρκώς τεκμηριωμένη η συμμόρφωσή του προς τις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας. Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική μελέτη KB-036, τα αντισώματα που περιέχει το UMAN BIG κατά του HBsAg διατηρούν το κινητικό προφίλ των φυσικών αντισωμάτων, ενώ η διαδικασία παρασκευής δεν

επιρεάζει τα χαρακτηριστικά τους ούτε την ακεραιότητα του μορίου της ανοσοσφαιρίνης και, κατά συνέπεια, η βιολογική απόκριση δεν μεταβάλλεται. Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά, ιδίως όσον αφορά τον χρόνο ημίσειας ζωής των αντισωμάτων κατά της ηπατίτιδας Β και τη διατήρηση ενός προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων, μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτός υποκατάστατος δείκτης αποτελεσματικότητας. Η CHMP δεσμεύτηκε επίσης να διεξαγάγει μελέτη παρατήρησης σε νεογνά από μητέρες φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι τα εν λόγω ευρήματα, σε συνδυασμό με τη συμμόρφωση προς τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ως προς τη δραστηριότητα και τη μακρόχρονη εμπειρία στην κλινική χρήση, τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και τις αιτούμενες ενδείξεις της ΠΧΠ και κατέληξε ότι αρκεί η εκπόνηση μίας μόνο φαρμακοκινητικής μελέτης.

2. Επαρκούν για τον προσδιορισμό του προφίλ ασφάλειας του προϊόντος δεδομένα ασφάλειας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (PMS) τα οποία προέρχονται από μία μόνο χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης;

Βάσει της παρεχόμενης περίληψης των διαθέσιμων δεδομένων από τη φάση που έπεται της άδειας χορήγησης κυκλοφορίας τόσο για το UMAN BIG όσο και για το IMMUNOHB (διαφορετική εμπορική ονομασία, αλλά ίδιο προϊόν με ίδιο μέγεθος συσκευασίας και ίδια συγκέντρωση, παρασκευαζόμενο από τις ίδιες εγκαταστάσεις στο πλαίσιο της ίδιας διεργασίας), ο αιτών κατέδειξε ότι από τον Ιούνιο του 1995 έως τον Δεκέμβριο του 2007 έχουν πωληθεί παγκοσμίως περίπου 143.381.160 IU (Διεθνείς Μονάδες) IMMUNOHB και 11.695.680 IU UMAN BIG. Ο αιτών προσκόμισε επίσης δεδομένα έκθεσης σύμφωνα με τα οποία πραγματοποιήθηκαν συνολικά περίπου 143.589 ενέσεις σε ασθενείς. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο αιτών δεν έλαβε καμία ειδοποίηση μέσω της βιβλιογραφίας, των ρυθμιστικών αρχών, των ιατρών, των φαρμακοποιών ή των ασθενών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν τα προϊόντα IMMUNOHB και UMAN BIG. Σύμφωνα με βιβλιογραφική έρευνα σε ειδικές ανοσοσφαιρίνες ενδομυϊκής χορήγησης, το προφίλ ανεκτικότητας και ασφάλειας των προϊόντων ήταν εν γένει ικανοποιητικό, ακόμα και στις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αναφέρθηκε περιορισμένος αριθμός περιστατικών με ναυτία, έμετο, υπόταση, ταχυκαρδία, αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, δεδομένου του επιπέδου της τρέχουσας γνώσης και των διεργασιών ελέγχου ποιότητας, ο δυνητικός κίνδυνος μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων μέσω της χορήγησης ανοσοσφαιρινών κατά της ηπατίτιδας Β υφίσταται μόνο σε θεωρητικό επίπεδο.

Ο αιτών κατέληξε ότι, όσον αφορά την ανεκτικότητα, δεν διατίθενται νέες πληροφορίες που να υποδεικνύουν μεταβολές στο προφίλ ασφάλειας του UMAN BIG. Ο αιτών υποστηρίζει ότι, βάσει των χαρακτηριστικών του προϊόντος, των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας και του γενικού συστήματος ασφάλειας, δεν αιτιολογούνται συστάσεις για πρόσθετες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η BPWP έκρινε ότι εφόσον η ποιότητα των δεδομένων και το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης είναι επαρκή, τα δεδομένα ασφάλειας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, τα οποία προέρχονται από ένα μόνο κράτος μέλος της ΕΕ, επαρκούν για να προσδιοριστεί το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος.

Η CHMP επεσήμανε ότι στην Ιταλία λειτουργεί σύστημα ενεργού φαρμακοεπαγρύπνησης από το 1975, το οποίο διασφαλίζει τον έλεγχο των ανεπιθύμητων συμβαμάτων που συνδέονται με τα φαρμακευτικά προϊόντα, και ότι η ιταλική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν περιλαμβάνει καμία πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το UMAN BIG, γεγονός που συνάδει με τη δήλωση του αιτούντος για την ασφάλεια του UMAN BIG. Κατά συνέπεια, η CHMP ήταν της γνώμης ότι τα υποβληθέντα δεδομένα ασφάλειας για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας είναι επαρκή για την αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας του προϊόντος, ακόμα και στην περίπτωση που προέρχονται από ένα μόνο κράτος μέλος της ΕΕ.

3. Πρέπει να υποβληθούν για το συγκεκριμένο προϊόν μη κλινικά ειδικά για το προϊόν δεδομένα ασφάλειας, σύμφωνα με το σημείο 5.3 του κύριου μέρους της ΠΧΠ για τη ενδοφλέβια

Η BPWP έκρινε ότι τα δεδομένα των προκλινικών μελετών δεν παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες για την ανοσοσφαιρίνη αυτή καθαυτή και ότι συχνά απαιτούνται δεδομένα για τα έκδοχα. Το UMAN BIG περιέχει ως έκδοχο γλυκίνη, ένα φυσικό αμινοξύ, και ως εκ τούτου δεν αναμένεται να προκαλέσει προβλήματα.

Η CHMP έκρινε ότι η ασφάλεια των υφιστάμενων σκευασμάτων UMAN BIG για χρήση από τον άνθρωπο έχει αξιολογηθεί διεξοδικά στο πλαίσιο της 28ετούς σχετικής κλινικής εμπειρίας. Λόγω της εκτεταμένης κλινικής χρήσης και των υποστηρικτικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, η CHMP έκρινε ότι, επί του παρόντος, δεν συντρέχει λόγος διεξαγωγής νέας προκλινικής έρευνας.

4. Κρίνεται αναγκαία από τη BPWP η κατάρτιση ειδικού επεξηγηματικού σημειώματος για την κλινική διερεύνηση προερχόμενων από το πλάσμα ανοσοσφαιρινών κατά της ηπατίτιδας B, προκειμένου να προσδιοριστούν οι απαιτήσεις που αφορούν κυρίως τον σχεδιασμό κλινικών μελετών και τα απαιτούμενα δεδομένα ασφάλειας για τις αιτούμενες ενδείξεις;

Η BPWP επεσήμανε ότι μία τέτοια κατευθυντήρια γραμμή δεν θα βοηθούσε τις εν εξελίξει αιτήσεις, σε αντίθεση με μια συνδυασμένη κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τα δεδομένα προς τεκμηρίωση των αιτήσεων για ειδικές ανοσοσφαιρίνες κατά της ηπατίτιδας B, της ανεμοευλογίας, του τετάνου, του ιού επιδημικής εγκεφαλίτιδας και της λύσσας, για τις οποίες υφίσταται, επί του παρόντος, μόνο μία κύρια ΠΧΠ.

Η CHMP ενέκρινε πλήρως την κατάρτιση μιας συνδυασμένης κατευθυντήριας γραμμής για τις ειδικές ανοσοσφαιρίνες, προκειμένου να εναρμονιστούν οι απαιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Συμπερασματικά, η CHMP ζήτησε τη γνώμη της ομάδας εργασίας για τα προϊόντα αίματος επί των τεσσάρων θεμάτων που τέθηκαν προς συζήτηση και, σε έκθεσή της 27ης Νοεμβρίου 2008, συμπεριέλαβε τη θετική εισήγηση της BPWP υπέρ του UMAN BIG. Η CHMP επεσήμανε ότι δεν εγέρθηκαν ζητήματα ασφάλειας επί περισσότερων από 28 έτη εκτεταμένης κλινικής πρακτικής, ύστερα από παρατεταμένη χρήση κατά την περίοδο πριν και μετά από τον εμβολιασμό, και ότι η ιταλική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν περιλαμβάνει καμία αναφορά πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας με το UMAN BIG. Η CHMP δεσμεύτηκε επίσης να διεξαγάγει μελέτη παρατήρησης στα νεογνά μητέρων φορέων του ιού της ηπατίτιδας B. Η CHMP έκρινε ότι η υποβληθείσα φαρμακοκινητική μελέτη και τα βιβλιογραφικά δεδομένα τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος για τις αιτούμενες ενδείξεις. Συνεπώς, η CHMP είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του προϊόντος μπορεί να κριθεί θετική και ότι το προϊόν εγκρίνεται.

ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα ασφάλειας για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας στοιχειοθετούν επαρκώς το θετικό προφίλ ασφάλειας του UMAN BIG.

- η CHMP έκρινε ότι το προφίλ αποτελεσματικότητας του UMAN BIG είναι ικανοποιητικό για τις αιτούμενες ενδείξεις στην ΠΧΠ,

- η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του UMAN BIG είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές εκδόσεις που εκπονήθηκαν κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III για το UMAN BIG.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα συντονισμού.