

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Cymevene i.v. ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

15. septembril 2014 tegi Euroopa Komisjon kõigi müügiloa hoidjate nimel Euroopa Raviametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise eesmärgiga ühtlustada ravimi Cymevene i.v. ja sarnaste nimetuste (mille müügiloa hoidja on F. Hoffman – La Roche Ltd.) riiklikud ravimi omaduste kokkuvõtted, pakendi märgistused ja pakendi infolehed. Esildismenetlust alustati 2014. aasta detsembri koosolekul.

Cymevene i.v. kiideti esmakordselt heaks Ühendkuningriigis 15. juunil 1988, mis on selle ravimi rahvusvaheline sünnipäev (IBD). Seejärel sai ravim riikliku menetlusega müügiloa enamikus Euroopa riikides. Cymevene i.v. on heaks kiidetud kõigis ELi liikmesriikides, v.a Läti, Malta ja Sloveenia.

Cymevene i.v. sisaldab gantsükloviiri, mis on herpesviiruste paljunemist inhibeeriva 2'-deoksüguanosiini sünteetiline analoog. Tundlike inimviiruste hulka kuuluvad inimese tsütomegaloviirus (HCMV), *herpes simplex*'i viirus 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), inimese herpesviirus 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barri viirus (EBV), *varicella zoster*'i viirus (VZV) ja B-hepatiidi viirus.

Ravimit Cymevene i.v. manustatakse parenteraalselt intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul. Ravimit turustatakse 10 ml viaalides infusioonilahuse kontsentradi pulbrina, üksnes tugevusega 500 mg.

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.1 – Näidustused

Müügiloa hoidja esitas dokumendid mõlema näidustuse, st tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ravi ja ennetamise toetamiseks.

Täiskasvanute ravis on müügiloa hoidja teinud uuringuid AIDSiga patsientidel. Ajavahemikul 1986–1996 korraldati AIDSiga patsientidel kümme kliinilist uuringut. Enamik uuringutest olid avatud kontrollitud uuringud. Enamik uuringutes hinnati kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul manustatavate gantsükloviiri intravenoossete annuste 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg (induktsioonravi) ja hiljem 5 mg/kg või 6 mg/kg säilitusannuste efektiivsust tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniidi ravis AIDS-iga patsientidel. Nende uuringute tulemused näitasid soodsat toimet haiguse progresseerumisele, tsütomegaloviirusest põhjustatud infektsioonide retsidiividele ja haiguse esinemissagedusele.

Juhised soovivad tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ravi tüvirakkude või parenhümatoossete elundite siirdamise patsientidel; väljapakutud näidustust toetavad kirjandusandmed.

Puuduvad müügiloa hoidja spondeeritud uuringud tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ravi kohta tüvirakkude siirdamise patsientidel. Erinevates kliinilistes ravijuhistes antakse nõu tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse sobiva ravi ja ennetamise kohta tüvirakkude siirdamise patsientidel. Viidi läbi üks mittesüsteemaatiline ülevaade tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse diagnoosi, ennetamise ja ravi kohta vereloome tüvirakkude siirdamise patsientidel. Ülevaates järeldati, et allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise patsientidel tuleb tsütomegaloviirusest põhjustatud haigust ravida viirusevastaste ravimitega, näiteks gantsükloviiri või foskarnetiga 2–3-nädalase induktsioonravina, millele järgneb 3–4-nädalane säilitusravi.

Puuduvad müügiloo hoidja spondeeritud uuringud tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ravi kohta onkoloogiapatsientidel. Ravijuhistes¹ soovitatakse kasutada gantsükloviiri tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse profülaktikaks allogeensete tüvirakkude siirdamise patsientidel ja neil, kes saavad ravi alemtusumaabiga.

Puuduvad müügiloo hoidja spondeeritud uuringud tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ravi kohta tüvirakkude siirdamise patsientidel, kuid erinevad kliinilised ravijuhised annavad nõu tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse sobiva ravi ja ennetamise kohta sellistel patsientidel.

Tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ennetamiseks on gantsükloviir näidustatud ainult siirdamispatsientidel ja vähi keemiaravi saavatel patsientidel. Kliinilised uuringud hõlmasid ainult pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega patsiente. Müügiloo hoidja väidab, et teised keemiaravi saavad onkoloogiapatsiendid ei vaja rutiinselt tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse profülaktikat, kuid teatud suure riskiga patsiendid, näiteks Aasia päritolu patsiendid, eriti need, kes saavad rituksimaabi või hüper-CVAD keemiaravi, võivad sellest kasu saada.

AIDSiga patsientidel ei soovitata enam tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ennetamist, sest suure aktiivsusega retroviirusevastane ravi (HAART) on vähendanud AIDSiga patsientidel tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse riski. Enne HAART-i kasutuselevõtmist esines tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit ligikaudu 30%-l AIDSiga patsientidest, mis muutis tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse profülaktika vajalikuks.

Müügiloo hoidja ei ole läbi viinud ametlikke uuringuid lastel. Muudetud näidustused (ja annustamine) üle 12-aastastel noorukitel põhinevad ettevõtteväliselt spondeeritud gantsükloviiri uuringutel ja ravijuhistel². Sobivate patsientide gantsükloviiri uuringutesse kaasamise vanusekriteeriumid on erinevad. Mõni uuring korraldati peamiselt täiskasvanutel, kuid hõlmas ka lapsi. Kuigi andmeid on vähe, võib inimravimite komitee arvates kasu ja riski järeltulekut ning annustamist ekstrapoleerida 12-aastastele ja vanematele noorukitele, arvestades näidustuse tõsisel iseloomul.

Gantsükloviiri kasutamine pediaatrilistel siirdamispatsientidel ja AIDS-i/HIV-iga patsientidel on praegustes autoriteetsetes ravijuhistes soovitatav. Gantsükloviiri ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud. Selle populatsiooni lisaandmed tuleb esitada tulevikus sobiva regulatiivmenetluse kaudu.

Pärast kõigi olemasolevate andmete hindamist otsustas inimravimite komitee, et Cymevene i.v. ühtlustatud näidustust tuleb muuta järgmiselt:

Cymevene on näidustatud täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 eluaastast:

- *tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse raviks immuunpuudulikkusega patsientidel;*
 - *tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ennetamiseks ravimindutseeritud immuunsuppressiooniga patsientidel (nt pärast organite siirdamist või vähi keemiaravi).*
- Lähtuda tuleb viirusvastaste ravimite aruka kasutamise ametlikest suunistest.*

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].

Lõik 4.2 - Annustamine ja manustamisviis

Müügiloo hoidja esitas ühtlustatud annustamisteabe mõlema näidustuse kohta, st standardannuse tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse raviks normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel ning standardannuse tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ennetamiseks normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel, kasutades profülaktikat või ennetavat ravi.

Esitatud on spetsiaalsed annustamisjuhised neerukahjustusega patsientidele, eakatele ja lastele. Müügiloo hoidja väljapakutud annustamissoovitused vastavad näidustustele. Cymevene on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel. On esitatud kliinilised uuringud, farmakodünaamika andmed ja ravijuhised, mis toetavad sama annuse kasutamist täiskasvanutel ja noorukitel tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse raviks ja ennetamiseks.

Ravimit Cymevene i.v. tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul. Gantsükloviiri suur pH väärtus võib põhjustada ägedat koeärritust, kui ravimit manustatakse intramuskulaarse või subkutaanse süstina, ning toksilisus võib suurenedagi kiirel intravenoosel manustamisel. Esitati hoiatus seoses vajadusega manustada Cymevenet intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul ja teiste manustamisteede või -kiirustega seotud ohud. Lisaks ühtlustati ravimi käsitlemise ettevaatusabinõude sõnastust.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Liikmesriikide olemasolevates sõnastustes ei olnud suuri erinevusi. Selles lõigus oli kaks vastunäidustust seoses ristuva ülitundlikkuse ja imetamisega.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja imetamise teave oli liikmesriigiti erinev. Inimravimite komitee leppis kokku ühesuguses sõnastuses.

Gantsükloviiri ohutus rasedatel ei ole tõestatud. Gantsükloviir läbib kergesti inimese platsentat. Loomkatsetes seostati gantsükloviiri reproduktiivtoksilisuse ja teratogeensusega. Seetõttu ei tohi gantsükloviiri rasedatel kasutada, välja arvatud juhul, kui naise ravi kliiniline vajadus kaalub üles võimaliku teratogeense riski lootele.

Ei ole teada, kas gantsükloviir eritub inimese rinnapiima, kuid ei saa välistada võimalust, et gantsükloviir eritub rinnapiima ja põhjustab imikutel raskeid kõrvaltoimeid. Seetõttu tuleb imetamine ravi ajal gantsükloviiriga katkestada.

Lõik 4.8 - Kõrvalnähud

Seoses gantsükloviiri ohutuse ja efektiivsusega esitati lastel valgantsükloviiriga tehtud uuringutest saadud ohutus- ja efektiivsusandmeid (gantsükloviiri eelravimi valgantsükloviiri kliiniline kasutamine on ELis heaks kiidetud pediaatrilistel parenhümatossete elundite siirdamise patsientidel tsütomegaloviirusest põhjustatud haiguse ennetamiseks). Neid ohutusteabe lisandusi peeti asjakohasteks ja inimravimite komitee võttis need vastu.

Pakendi märgistus

Menetluse käigus vaadati üle pakendi märgistus ja tehti muudatusi, et ühtlustada seda dokumentide kvaliteedi läbivaatamise malliga.

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte muudeti kõigi ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatuste järgi. Inimravimite komitee nõustus pakendi infolehe lõpliku sõnastusega.

KVALITEET – MOODUL 3

Müügiloa hoidja esitas kvaliteedimooduli ühtlustamise ettepaneku.

Andmete ülevaatamise järel kinnitas inimravimite komitee ühtlustatud 3. mooduli.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Pärast müügiloa hoidja ettepanekute ja vastuste hindamist ning komitee arutelusid võttis inimravimite komitee vastu ravimi Cymevene i.v. ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe dokumendid.

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tugineti esitatud dokumentidele ja inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule,

oli inimravimite komitee arvamusel, et Cymevene i.v. ja sarnaste nimetuste kasu ja riski suhe on soodne. Inimravimite komitee võttis vastu positiivse arvamuse, soovitades muuta Cymeveni.v. ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, mille ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud inimravimite komitee arvamuse III lisas.