

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), TAOTLEJA(TE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU
LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>(Ravimi</u> <u>väljamõeldud)</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimivorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Austria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Taani		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	UMAN BIG	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Saksamaa		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	UMAN BIG	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Ungari		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	Umanbig 180 NE/ml	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Itaalia	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA		UMAN BIG	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Poola		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	UMAN BIG	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelveccchio Pascoli, Barga (Lucca)- ITAALIA	UMAN BIG	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>(Ravimi</u> <u>väljamõeldud)</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimivorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentratsioon)</u>
Rootsi		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITAALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 RÜ/ml	Süstelahus	Intramuskulaarne	180 RÜ/ml 540RÜ/3ml

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

UMAN BIGI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

UMAN BIG on plasmast valmistatud immuunglobuliinide (peamiselt IgG) preparaat, milles on eriti suur hepatiit B viiruse pinnaantigeeni (HBsAg) vastaste antikehade sisaldus. UMAN BIG kuulub immuunseerumite ja inimese spetsiifiliste immuunglobuliinide farmakoloogilisse klassi ja on mõeldud lihasesiseseks manustamiseks ning sisaldab plasmavalke 100...180 g/l, millest vähemalt 90% on immuunglobuliin G (IgG) tüüpi. Hepatiit B viiruse vastaste spetsiifiliste neutraliseerivate antikehade kontsentratsioon ei ole väiksem kui 180 IU/ml. Seda on lihasesiseseks manustamiseks turustatud alates 1979. aastast. UMAN BIGi toodetakse konsolideeritud ja valideeritud tööstusliku protsessi abil paljude inimeste plasmast, mis tagab vastavuse Euroopa Farmakopöa nõuetele ning kvaliteediomaduste reprodutseeritavuse ja seega ka bioloogilise vastusreaktsiooni ühetaolisuse. UMAN BIG 180 IU/ml süstelahuse müügiloo taotlus esitati vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, tuginedes viiteliikmesriigi (Itaalia) poolt 2. juunil 1979. aastal antud müügilooale.

Taotluse rahuldamisele vastu olev liikmesriik Kreeka tõstatas potentsiaalselt tõsise rahvatervise riski, mis oli seotud esmase taotluse toetuseks esitatud farmakokineetilise uuringu disainiga, sest farmakokineetilisse uuringusse kaasatud patsientide näol oli tegemist teistsuguse patsientide rühmaga kui patsientide sihtrühm, kellel UMAN BIGi kasutada kavatseti, ning manustatud doos erines ravimi omaduste kokkuvõttes näidatud annustamisest. Kreeka argumenteeris, et maksafunktsiooni muutus on ravimi muutunud farmakokineetika sage põhjus ning et farmakokineetika uuringus kasutatud annus oli palju suurem kui asjakohases ravimi omaduste põhikokkuvõttes, samuti suurem kavandatavas ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatavast. Seega ei ole uuringu tulemusi võimalik üle kanda ravimi kavandatavale sihtrühmale, samuti ei ole teada kaitsvate anti-HBs antikehade tase kavandatavas sihtrühmas ega ka see, kas ravimi omaduste põhikokkuvõttes soovitatav annus tagab küllaldase antikehade taseme hepatiit B kaitseks täiskasvanutel ja hemodialüüsi patsientidel ning hepatiit B viiruse kandlusega ema vastsündinutel. Viiteliikmesriigi juhitud menetluse ajal nõustus taotleja korraldama jälgimisuuringu hepatiit B kandlusega emade vastsündinutel. Uuringuprotokoll esitati viiteliikmesriigile ja kõigile asjaomastele liikmesriikidele.

Kuigi viiteliikmesriik otsustas, et tõstatatud probleemid on lahendatud, oli taotluse rahuldamisele vastu olev asjaomane liikmesriik ikka arvamusel, et antud ravimi puhul on ohutuse ja tõhususe osas tuvastatud potentsiaalselt tõsine rahvatervise risk. Seega suunati menetlus 2008. aasta oktoobris edasiseks aruteluks inimravimite komiteesse. Pärast inimravimite komiteesse suunamist võttis komisjon teadmiseks viiteliikmesriigi ja vastu oleva asjaomase liikmesriigi seisukohad ning otsustas vastu võtta veretoodete töörühmale suunatud küsimuste loetelu töörühma arvamuse saamiseks nii antud konkreetse ravimiga seotud küsimustes kui ka immuunglobuliinidega seotud küsimustes üldisemalt.

Veretoodete töörühma aruande kokkuvõte ja inimravimite komitee seisukoht

1. Kas üks elanikkonna hulgas tehtud farmakokineetika uuring ja annustamisskeem, mis erineb müügiloo kavandatud, on piisav ja küllaldane tõhususe tõestamiseks kõigi immuunglobuliinide Euroopa ravimi omaduste põhikokkuvõttes ette nähtud näidustuste osas ilma spetsiifilist kliinilist tõhususe uuringut läbi viimata?

Taotleja märkis, et seda tüüpi toote korral on ainus oluline tõhususe näitaja plasmas saavutatud kaitsvate anti-HBs antikehade tase, sest pärast vaksineerimist ei ole enam võimalik ravimi tõhusust hinnata uute infektsioonijuhtude esinemissageduse alusel. Lisaks esitas taotleja bibliograafiliste viidetena mitmed kliinilised uuringud, mis olid läbi viidud sellistes patsientide rühmades, mis esindavad ravimi omaduste kokkuvõttes näidatud patsiendirühmi, ja mis kinnitasid UMAN BIGi tõhusust taotletavatel näidustustel. Taotleja tõestas ka, et kliiniliste uuringute tegemine näidustusega hõlmatud patsiendirühmades, välja arvatud vastsündinud, ei ole pärast vaksineerimist võimalik.

Taotleja esitas ravimi tõhususe toetuseks andmed farmakokineetika uuringust KB-036, milles hinnati hepatiit B immuunglobuliinide farmakokineetilist profiili HBsAg suhtes negatiivsetel patsientidel,

kellele oli tehtud maksasiirdamine (ortotoopse maksasiirdamise patsiendid). Uuring tehti teistsuguses patsiendirühmas ja palju kõrgemate annustega, kui on soovitatud asjakohases ravimi omaduste põhikokkuvõttes, sest taotleja argumenteeris, et ravimi omaduste põhikokkuvõttes esitatud näidustused, annustamine ja farmakokineetika teave ei ole tootespetsiifilised, vaid pigem kehtivad ravimite kohta, mis vastavad asjakohasele Euroopa Farmakopöa monograafiale, näiteks UMAN BIG. Taotleja esitas bibliograafilised andmed, mis näitasid, et UMAN BIGi farmakokineetika tulemused patsientide rühmas, milles farmakokineetika uuring tehti, on üldistatavad tervetele vabatahtlikele. Seega ei mõjuta uuringu KB-036 populatsioon saadud tulemusi, kuigi see esindas patsientide spetsiifilist alarühma. Kirjandusviited näitavad ka, et UMAN BIGi farmakokineetiline profiil on võrreldav teiste hepatiit B immuunglobuliinide lihasesiseselt manustatavate preparaate farmakokineetilise profiiliga.

Taotleja esitas põhjalikud avaldatud andmed UMAN BIGi kasutamise kohta hepatiit B profülaktikaks HBsAg kandlusega emade vastsündinutel, milles näidati ravimi tõhusust eriti selles patsientide alarühmas. UMAN BIGi manustati uuringutes osalevale rohkem kui 1000-le Itaalia vastsündinule (avaldatud ajavahemikus 1983 kuni 2001) ning annustamisskeem ja kaitsev lävi (10 mIU/ml) on kooskõlas kehtiva ravimi omaduste põhikokkuvõtte sätete ja kavandatava ravimi omaduste kokkuvõttega. Küllaldaselt on andmeid UMAN BIGi ohutuse ja farmakokineetika kohta vastsündinutel, kellele manustatakse seda HBV ülekande vältimiseks HBsAg infektsiooniga emadelt. Olemas on ka veenev tõendusmaterjal, et UMAN BIG koos aktiivse HBV-vastase vaksineerimisega ennetas HBV ülekannet vastsündinutele anti-HBe+ emadelt. Taotleja tsiteeritud dokumendid näitavad, et UMAN BIG vältis ka HBeAg infektsiooniga emade vastsündinute muutumist kroonilisteks HBsAg kandjateks.

Veretoodete töörühm otsustas, et UMAN BIG vastab Euroopa Farmakopöa Monograafiale (0722) ning selle farmakokineetiline ja ohutusprofiil on stabiliseeritud HBsAg/HBeAg negatiivsetel maksasiirdamisjärgsetel patsientidel tehtud uuringus tõestatud immuunglobuliini jaoks eeldatavates piirides. Saavutati antikehade tase ≥ 100 IU/ml. Lisaks esitati ka publitseeritud andmed mitte sponsori poolt tehtud UMAN BIGi uuringute kohta, milles ravimit kasutati hepatiit B profülaktikaks ligikaudu 1000-l HBsAg kandlusega ema vastsündinul. Annustamisskeem ja kaitse tekke lävi ühtisid kehtiva ravimi omaduste põhikokkuvõttega. Tuginedes kõigi immuunglobuliinide jaoks kehtestatud põhimõtte tõestuse printsiibile, otsustas veretoodete töörühm, et ühe farmakokineetika uuringu esitamine on vastuvõetav.

Inimravimite komitee märkis, et UMAN BIGi valmistatakse konsolideeritud ja valideeritud tööstusliku protsessiga paljude inimeste plasmas ja et UMAN BIGi vastavus Euroopa Farmakopöa monograafiatele on hästi tõendatud. Farmakokineetika uuring KB-036 näitab, et UMAN BIGis olevad anti-HBsAg antikehad säilitavad kehaomaste antikehade kineetilise profiili ja et kogu tootmisprotsess ei mõjuta nende omadusi ega immuunglobuliini molekuli terviklikkust ja seega ei mõjuta ka bioloogilist vastusreaktsiooni. Farmakokineetilist käitumist, eriti seoses anti-HB antikehade poolväärtusaja ja antikehade kaitsva taseme säilimisega, võib pidada tõhususe vastuvõetavaks surrogaatmarkeriks. Inimravimite komitee märkis ära ka kohustuse korraldada jälgimisuuring hepatiit B kandlusega emade vastsündinutel. Seega otsustas inimravimite komitee, tuginedes neile tulemustele ja vastavusele Euroopa Farmakopöa nõuetele tugevuse osas ja pikaajalisele kliinilise kasutuse kogemusele, toetada ravimi tõhusust ja ravimi omaduste kokkuvõttes taotletud näidustusi ning leidis, et ühe farmakokineetika uuringu esitamine on vastuvõetav.

2. Kas ainult ühes Euroopa Liidu liikmesriigis kogutud turustusjärgsed ohutusandmed on küllalased ravimi ohutusprofiili määratlemiseks?

Taotleja esitas kättesaadava turustusjärgse kogemuse andmete kokkuvõtte nii UMAN BIGi kui ka IMMUNOHBs-i kohta (teine kaubamärk, kuid identne ravim ning samad pakendi suurused ja kontsentratsioon ning toodetud samades tootmiskohtades sama tootmisprotsessi abil), näidates, et ajavahemikus 1995. aasta juunist kuni 2007. aasta detsembrini on kogu maailmas müüdud ligikaudu 143 381 160 IU-d IMMUNOHBs-i ja ligikaudu 11 695 680 IU-d UMAN BIGi. Taotleja esitas ka ekspositsiooniandmed, mille kohaselt on patsientidele kokku tehtud ligikaudu 143 589 süstet. Selle aja jooksul ei ole taotleja saanud IMMUNOHBs-i ega UMAN BIGi kohta ühtegi kõrvalnähtude teadet

kirjandusallikatest ega reguleerivatelt asutustelt, arstidelt, apteekritelt ega patsientidelt. Lihasesiseseks manustamiseks mõeldud spetsiifiliste immuunglobuliinide kirjandusallikate otsing on näidanud üldiselt rahuldavat talutavuse ja ohutuse profiili, kuigi täheldatud on kergeid kuni keskmise raskusega kõrvalnähte. Teatatud on piiratud arvul iivelduse, oksendamise, hüpotensiooni, tahhükardia, allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide juhtudest. Infektsioossete üksuste ülekandmise potentsiaalne risk hepatiit B vastase immuunglobuliini manustamise kaudu on tänu tänapäevastele teadmistele ja kvaliteedikontrolli protseduuridele ainult teoreetiline.

Taotleja järeldas, et puudub uus teave ravimi talutavuse kohta, mis viitaks UMAN BIGi ohutusprofiili muutumisele. Taotleja arvamuse kohaselt ei ole tänu toote omadustele, olemasolevatele ohutusandmetele ja kehtestatud üldisele ohutussüsteemile vaja anda soovitusi riski täiendavaks vähendamiseks.

Veretoodete töörühm otsustas, et ainult ühes Euroopa Liidu liikmesriigis kogutud turustusjärgsed ohutusandmed võivad olla küllaldased ravimi ohutusprofiili määratlemiseks, eeldusel et andmete kvaliteet ja ravimiohutuse järelevalve süsteem on piisavad.

Inimravimite komitee märkis, et Itaalias on juurutatud aktiivne ravimiohutuse järelevalve süsteem alates 1975. aastast, mis tagab ravimitega seotud kõrvalnähtude range kontrolli ja et Itaalia ravimiohutuse järelevalve andmebaas ei sisalda mitte ühtegi UMAN BIGiga seotud kõrvalnähu kahtlust, mis ühtib taotleja väitega UMAN BIGi ohutuse kohta. Seega oli inimravimite komitee arvamusel, et esitatud turustusjärgsed ohutusandmed on küllaldased ravimi ohutusprofiili hindamiseks, vaatamata sellele, et need andmed pärinevad ainult ühest Euroopa Liidu liikmesriigist.

3. Kas selle toote jaoks on vaja esitada mittekliinilisi tootespetsiifilisi ohutusandmeid vastavalt intravenoosseks manustamiseks mõeldud inimese immuunglobuliinide ravimi omaduste põhikokkuvõtte punktile 5.3? Ja kui on vaja, siis millised mittekliinilised uuringud tuleb teha?

Veretoodete töörühm otsustas, et prekliinilistest uuringutest saadud andmed ei anna lisateavet tegeliku immuunglobuliini kohta ja et sageli on vaja lisada andmed abiainete kohta. UMAN BIG sisaldab abiainena glütsiini – looduslikku aminohapet – ja seega eeldatavalt probleeme ei põhjusta.

Inimravimite komitee otsustas, et tuginedes 28aastasele kliinilisele kogemusele olemasoleva UMAN BIGi koostisega, võib ohutust inimestele pidada ulatuslikult hinnatuks. Tuginedes ulatuslikule kliinilisele kasutusele ja toetavatele ravimiohutuse järelevalve andmetele, oli inimravimite komitee samuti arvamusel, et uued prekliinilised uuringud ei ole hetkel põhjendatud.

4. Kas veretoodete töörühm peab vajalikuks spetsiifilise suunise loomist inimese plasmast saadud hepatiit B immuunglobuliinide uurimiseks, milles on märgitud eelkõige nõuded kliiniliste uuringute disainile ja taotletavate näidustuste jaoks vajalikud ohutusandmed?

Veretoodete töörühm märkis, et suunisest ei oleks abi praeguste taotluste menetlemisel, kuid kasu oleks kombineeritud suunisest hepatiit B, tuulerõugete, teetanuse, puukentsefaliidi ja marutõve vastaste spetsiifiliste immuunglobuliinide taotluste toetuseks eeldatavate andmete kohta, mille kohta praegu on olemas ainult ravimi omaduste põhikokkuvõte.

Inimravimite komitee kiidab täielikult heaks kombineeritud suunise loomise spetsiifiliste immuunglobuliinide kohta, et ühtlustada müügiloa andmise nõudeid.

Kokkuvõttes palus inimravimite komitee veretoodete töörühmalt abi neljas arutluseks tõstatatud küsimuses ja võttis teadmiseks veretoodete töörühma poolt 27. novembril 2008. aastal kuupäevastatud aruandes UMAN BIGi kohta esitatud positiivse arvamuse. Inimravimite komitee märkis, et üle 28aastase ulatusliku kliinilise praktika jooksul ei ole nii vaksineerimiseelsel ega ka vaksineerimisjärgsel ajal tõstatatud ohutusküsimusi ja et Itaalia ravimiohutuse andmebaas ei sisalda mitte ühtegi UMAN BIGiga seotud kõrvalnähu kahtlust. Inimravimite komitee märkis ära ka kohustuse korraldada jälgimisuuring hepatiit B kandlusega emade vastsündinutel. Esitatud farmakokineetika uuringule ja kirjanduse andmetele tuginedes otsustas inimravimite komitee, et

tõhusus taotletavatel näidustustel on tõestatud. Seega oli inimravimite komitee arvamusel, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe on positiivne ja et ravim on võimalik heaks kiita.

ARVAMUSE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee otsustas, et esitatud turustusjärgsed ohutusandmed on küllaldased UMAN BIGi positiivse ohutusprofiili tõendamiseks;

- inimravimite komitee otsustas, et UMAN BIGi ohutusprofiil on ravimi omaduste kokkuvõttes taotletavate näidustuste korral rahuldav, ja

- inimravimite komitee otsustas, et UMAN BIGi kasulikkuse ja riski suhe on positiivne,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa, mille korral ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht jäävad selliseks, nagu oli koordinatsioonirühma menetluse ajal saavutatud lõplik versioon, vastavalt UMAN BIGi kohta III lisas mainitule.

III LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Kehtivad ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplikud versioonid.