

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Cymevene-infuusiokuiva-aine ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Euroopan komissio esitti 15. syyskuuta 2014 kaikkien myyntiluvan haltijoiden puolesta Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, jonka tarkoituksena oli Cymevene-infuusiokuiva-aineen ja muiden kauppanimien, joiden myyntiluvan haltija on F. Hoffman – La Roche Ltd, kansallisten valmisteyhteenveltojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden yhdenmukaistaminen. Lausuntomenettely aloitettiin joulukuun 2014 kokouksessa.

Cymevene-infuusiokuiva-aine hyväksyttiin ensin Yhdistyneessä kuningaskunnassa 15. kesäkuuta 1988, mikä on sen kansainvälinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä (IBD). Kansalliset hyväksynnit saatiin useimmissa Euroopan maissa. Cymevene-infuusiokuiva-aine on hyväksytty muissa EU:n jäsenvaltioissa paitsi Latviassa, Maltalla ja Sloveniassa.

Cymevene-infuusiokuiva-aine sisältää gansikloviiria, joka on 2-deoksiganosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesviruksen replikaatiota. Seuraavat ihmisvirukset ovat herkkiä gansikloviirille: ihmisen sytomegalovirus (HCMV), herpes simplex -virukset 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirukset 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), varicella zoster -virus (VZV) ja hepatiitti B -virus.

Cymevene-infuusiokuiva-aine annetaan parenteraalisesti tunnin kestävässä laskimonsisäisenä infuusiona. Lääkevalmistetta on saatavana 10 ml:n pulloissa infuusiokuiva-aineena liuosta varten. Ainoa saatavana oleva vahvuus on 500 mg.

Valmisteyhteenvelto

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltija toimitti dokumentaation käyttöaiheiden eli sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden hoidon ja ehkäisyn tueksi.

Myyntiluvan haltija teki aikuisten hoitoon liittyvät tutkimukset AIDS-potilailla. Vuosina 1986–1996 tehtiin kymmenen kliinistä tutkimusta AIDS-potilailla. Suurin osa näistä tutkimuksista oli avoimia kontrolloituja tutkimuksia. Useimmissa tutkimuksissa gansikloviiria annettiin suonensisäisesti kahdesti päivässä 2,5 mg/kg, 5 mg/kg tai 6 mg/kg kahden viikon ajan (alkuhoito) ja myöhemmin 5 mg/kg:n tai 6 mg/kg:n ylläpitoannoksena, ja sen tehoa arvioitiin AIDS-potilaiden sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoidossa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että hoidolla oli myönteinen vaikutus sairauden etenemiseen, CMV-infektioiden uusiutumiseen ja sairauden esiintymiseen.

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden hoitoa kantasolusiirteen ja elinsiirteen saajilla suositellaan hoitosuosituksissa, ja ehdotettua käyttöaihetta tukevat tiedot ovat peräisin julkaistusta kirjallisuudesta.

Myyntiluvan haltijan rahoittamia tutkimuksia CMV-hoidosta kantasolusiirteen saajilla ei ole. Useissa hoitosuosituksissa annetaan ohjeita CMV-infektioiden asianmukaisesta hoidosta ja ehkäisystä kantasolusiirteen saajilla. Hematopoieettisen kantasolusiirteen saajilla tehtiin yksi epäsystemaattinen katsaus CMV-infektioiden diagnosoinnista, ehkäisystä ja hoidosta. Katsauksessa todettiin, että allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen saajien CMV-infektioita on hoidettava viruslääkkeillä, kuten gansikloviirilla tai foskarneetilla siten, että alkohoito kestää 2–3 viikkoa ja sen jälkeen annetaan ylläpitohoitoa 3–4 viikkoa.

Myyntiluvan haltijan rahoittamia tutkimuksia CMV-hoidosta syöpäpotilailla ei ole.

Hoitosuosituksissa¹ suositellaan gansikloviiria CMV:n estohoitoon allogeenisen kantasolusiirteen saajilla ja potilailla, jotka saavat alemtutsumabihoitoa.

Myyntiluvan haltijan rahoittamia tutkimuksia CMV-hoidosta kantasolusiirteen saajilla ei ole, mutta useissa hoitosuosituksissa annetaan ohjeita CMV-infektioiden asianmukaisesta hoidosta ja ehkäisystä näillä potilailla.

CMV-infektioiden ehkäisyssä gansikloviirin käyttöaiheina ovat vain siirrepotilaat ja potilaat, jotka saavat syövän kemoterapiahoitoa. Kliinisiin tutkimuksiin osallistui ainoastaan potilaita, joilla oli hematologinen maligniteetti. Myyntiluvan haltija toteaa, että muut kemoterapiaa saavat syöpäpotilaat eivät tarvitse rutiininomaisesti CMV:n estohoitoa, mutta hoidosta voi olla hyötyä tietyille suuren riskin potilaille, kuten aasialaisille potilaille ja erityisesti rituksimabia tai hyper-CVAD-kemoterapiaa saaville potilaille.

CMV-infektioiden ehkäisyä AIDS-potilailla ei enää suositella, sillä HAART-hoito on vähentänyt AIDS-potilaiden CMV-infektioiden riskiä. Ennen HAART-hoidon käyttöönottoa noin 30 prosentilla AIDS-potilaista oli CMV:n aiheuttama retiniitti, joten CMV-estohoito oli tarpeen.

Myyntiluvan haltija ei ole tehnyt virallisia tutkimuksia lapsipotilailla. Vähintään 12-vuotiaiden nuorten tarkistettu käyttöaihe (ja annostus) perustuu muihin kuin yritysrahoitteisiin gansikloviiritutkimuksiin ja hoitosuosituksiin². Potilaiden valintakriteerit vaihtelevat gansikloviiritutkimuksissa iän osalta. Jotkut tutkimukset koskevat pääasiassa aikuisia, mutta niihin osallistui myös lapsia. Vaikka tietoja on vähän, lääkevalmistekomitea katsoo, että johtopäätökset hyöty-riskisuhteesta ja annostuksesta voidaan ekstrapoloida koskemaan vähintään 12-vuotiaita nuoria, kun huomioidaan käyttöaiheena olevan sairauden erittäin vakava luonne.

Gansikloviirin käyttöä siirteen saaneilla lapsilla ja AIDS-/HIV-potilailla suositellaan nykyisissä virallisissa hoitosuosituksissa. Gansikloviirin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tästä potilasryhmästä on toimitettava tulevaisuudessa lisätietoja asianmukaisen sääntelymenettelyn kautta.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot lääkevalmistekomitea totesi, että Cymevene-infuusiokuiva-aineen yhtenäistettyä käyttöaihetta on muutettava seuraavasti:

Cymeneveä käytetään aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla seuraaviin tarkoituksiin:

- sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden hoitoon immuunipuutteisilla potilailla
- CMV-infektioiden ehkäisyyn potilailla, joilla on lääkehoidosta johtuva immunosuppressio (esimerkiksi elinsiirteen tai syövän kemoterapiahoidon jälkeen).

Viralliset ohjeet viruslääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Myyntiluvan haltija esitti yhtenäistettyjä annostustietoja käyttöaiheittain eli vakioannosta CMV-infektioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla on normaali munuaistoiminta, ja vakioannosta CMV-infektioiden ehkäisyyn aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla on normaali munuaistoiminta ja jotka saavat estohoitoa tai ennakkoivaa hoitoa.

Erityiset annostusohjeet on annettu potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, sekä iäkkäille potilaille ja lapsille. Myyntiluvan haltijan esittämät annossuositukset vastaavat käyttöaiheita. Cymevene on tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

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 [siteerattu huhtikuussa 2014].

Kliiniset tutkimukset, farmakodynaamiset tiedot ja hoitosuositukset, jotka tukevat saman annoksen käyttöä aikuisilla ja nuorilla CMV-infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn, on annettu.

Cymevene on annettava tunnin kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Gansikloviirin suuri pH voi aiheuttaa vakavaa kudosaärsytystä, jos valmiste annetaan lihaksensisäisenä tai ihonalaisena injektiona, ja toksisuus voi kasvaa, jos infuusio on nopea. Varoitus siitä, että Cymevene on annettava tunnin kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona, ja varoitukset muihin antoreitteihin tai nopeuksiin liittyvistä vaaroista on annettu. Lisäksi valmisteen käsittelyä koskevan varoituksen sanamuoto on yhtenäistetty.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Yksittäisten jäsenvaltioiden olemassa olevissa sanamuodoissa ei ollut suuria eroja. Tämän osion lopullisessa versiossa on kaksi vasta-aihetta, jotka liittyvät ristiylherkkyyteen ja imetykseen.

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskautta ja imetystä koskevat tiedot poikkesivat toisistaan eri jäsenvaltioissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäisen sanamuodon.

Gansikloviirin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole vahvistettu. Gansikloviiri diffundoituu kuitenkin helposti ihmisen istukan läpi. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa gansikloviiri liitettiin lisääntymismyrkyllisyyteen ja teratogeenisuuteen. Siksi gansikloviiria ei pidä käyttää raskaana olevilla naisilla, jollei potilaan kliininen hoitotarve ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva teratogeenisuuden riski.

Ei tiedetä, erittyykö gansikloviiri rintamaitoon, mutta rintamaitoon erittymisen ja imevälle koituvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Siksi imetys on lopetettava gansikloviirihoidon ajaksi.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Lapsilla tehdyistä tutkimuksista saadut valgansikloviirin turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot toimitettiin myös, sillä ne ovat oleellisia gansikloviirin turvallisuuden ja tehon kannalta (valgansikloviirin, joka on gansikloviirin aihiolääke, kliininen käyttö on hyväksytty EU:ssa CMV-infektioiden ehkäisyyn elinsiirteen saaneilla lapsilla). Näitä lisäyksiä turvallisuustietoihin pidettiin oleellisena, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi ne.

Myyntipäällyksmerkinnät

Myyntipäällyksmerkintöjä tarkasteltiin tässä menettelyssä, ja niihin tehtiin muutoksia, jotka liittyivät lähinnä yhtenäisyyteen QRD-mallin kanssa.

Pakkausseloste

Kaikkien valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten vuoksi pakkausselosteeseen tehtiin myös muutoksia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi pakkausselosteen lopullisen sanamuodon.

LAATU – MODUULI 3

Myyntiluvan haltija esitti laatumoduulin yhtenäistämistä.

Tietojen arvioinnin perusteella ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea hyväksyi yhtenäistetyt moduulin 3.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Myyntiluvan haltijan ehdotusten ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Cymevene-infuusiokuiva-aineen ja muiden kauppanimien yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen.
- Myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta.

Lääkevalmistekomitea piti Cymevene-infuusiokuiva-aineen ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta suotuisana. Lääkevalmistekomitea antoi myönteisen lausunnon, jossa se suositteli muutoksia myyntilupien ehtoihin. Cymevene-infuusiokuiva-aineen ja muiden kauppanimien (ks. liite I) valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.