

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA LÄÄKEMUODOISTA
VAHVUUDESTA VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA
HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Itävalta		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Tanska		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Suomi		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Saksa		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Unkari		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 NE/ml	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Italia	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA		UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Puola		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml
Portugali		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Ruotsi		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 KY/ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen	180 KY/ml 540KY/3ml

LIITE II
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

YLEINEN YHTEENVETO UMAN BIG -VALMISTEEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

UMAN BIG on plasmasta johdettu lääkintätuotevalmiste, joka sisältää immunoglobuliineja (pääasiassa IgG-immunoglobuliinia) ja siinä on erityisen korkea määrä vasta-aineita B-hepatiitin pinta-antigeeneja vastaan (HBsAg). UMAN BIG kuuluu immuuniseerumien farmakologiseen luokkaan ja on lihaksensisäisesti annettava ihmiskohtainen immunoglobuliini. Se sisältää 100–180 g/l plasmaproteiineja, joista vähintään 90 % edustaa immunoglobuliinia G (IgG). B-hepatiittivirusta neutraloivia erityisiä vasta-aineita esiintyy vähintään pitoisuutena 180 IU/ml. Valmistetta on markkinoitu vuodesta 1979 lihaksensisäiseen käyttöön. UMAN BIG valmistetaan suurista määristä ihmisen plasmaa vakiintuneen ja hyväksytyyn teollisuusprosessin avulla, mikä varmistaa Euroopan farmakopean vaatimusten noudattamisen sekä laatuominaisuuksien toistettavuuden, eli täten biologisen vasteen yhdenmukaisuuden. UMAN BIG -valmisteen 180 IU/ml -liuoksen käyttö injektioinnissa esitettiin vastavuoroisen tunnustamisen kautta viitejäsenvaltion (Italia) antaman markkinointiluvan perusteella 2. kesäkuuta 1979.

Vastustava jäsenvaltio Kreikka nosti esiin mahdollisesti vakavan riskin kansanterveydelle. Tämä riski liittyi esitetyn, alkuhakemusta tukevan farmakokineettisen tutkimuksen suunnitteluun, koska tutkimukseen osallistuva väestö edusti eri potilasväestöä kuin UMAN BIG -valmisteen kohdeväestö ja koska annettu annos oli eri kuin valmisteyhteenvedossa ilmoitettu annostelu. Kreikka katsoi, että maksatoimintojen muutoksen yleinen syy oli muutettu lääkkeen farmakokinetiikka ja että annostelu tutkimuksessa oli paljon korkeampi kuin mitä suositeltiin liittyvässä perusvalmisteyhteenvedossa ja ehdotetussa valmisteyhteenvedossa. Siten tutkimuksen tuloksia ei voida ekstrapoloida kohdeväestöön ja näin ollen suojaavaa anti-HBs-vasta-ainetasoa kohdeväestössä ei tunneta eikä myöskään sitä, voisiko perusvalmisteyhteenvedossa suositeltu annos taata sopivan vasta-ainetason B-hepatiitin estämiseksi aikuisissa ja hemodialyysiä saavissa potilaissa sekä B-hepatiittivirusta kantavien äitien vastasyntyneissä. Viitejäsenvaltion käsittelyn aikana Hakija sitoutui suorittamaan tarkkailututkimuksen vastasyntyneille, joiden äideillä oli todettu B-hepatiittivirus. Tutkimuskäytäntö esitettiin viitejäsenvaltiolle ja kaikille liittyville jäsenvaltioille.

Vaikka viitejäsenvaltio totesi, että esitetyt vastalauseet on ratkaistu, vastustava jäsenvaltio oli yhä sitä mieltä, että tämän tuotteen turvallisuuteen ja tehokkuuteen liittyi mahdollisesti vakava riski kansanterveydelle. Käsittely siirrettiin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevälle komitealle (CHMP) lokakuussa 2008. Siirron jälkeen komitea huomioi viitejäsenvaltion ja vastustavan jäsenvaltion kannan ja päätti osoittaa luettelon kysymyksistä verituotteiden työryhmälle (Blood Products Working Party, BPWP), jotta saataisiin työryhmän näkemys sekä tähän tiettyyn tuotteeseen liittyvistä asioista että immunoglobuliineihin yleisesti liittyvistä asioista.

Yhteenveto verituotteiden työryhmän (BPWP) ja ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) kannasta:

1. Onko yksittäinen farmakokineettinen tutkimus, joka on tehty muulle kuin markkinointiluvassa tarkoitettulle väestölle ja muilla annostasoilla, riittävä vahvistamaan kaikkien Euroopan perusvalmisteyhteenvedossa immunoglobuliineille ennakoitujen käyttöaiheiden tehokkuus ilman erityistä kliinistä koetta tehokkuudesta?

Hakija totesi, että ainoa asianmukainen tehokkuudenmittaus tämänlaiselle tuotteelle on saavutettu suojaavien anti-HBs-vasta-aineiden taso plasmassa, koska rokotteen antamisen jälkeen ei ole enää mahdollista arvioida tuotteen tehokkuutta uusien tartuntojen esiintymisen perusteella. Lisäksi Hakija esitti useita kliinisiä tutkimuksia, jotka oli suoritettu valmisteyhteenvedon kirjallisuusviitteitä edustaville väestöille. Nämä tutkimukset vahvistavat UMAN BIG -valmisteen tehokkuuden esitetyissä käyttöaiheissa. Hakija osoitti myös, että on mahdotonta suorittaa kliininen tutkimus käyttöaiheissa esitetyille väestöille, vastasyntyneitä lukuun ottamatta, rokotteen antamisen jälkeen.

Hakija on esittänyt tietoja tutkimuksesta PK KB-036, joka arvioi B-hepatiitti-immunoglobuliinien

farmakokineettisen profiilin HBs-Ag-negatiivisissa potilaissa, jotka ovat saaneet maksansiirron (ortotooppisen maksansiirron saaneet potilaat) tuotteen tehokkuuden varmistamiseksi. Tutkimus suoritettiin eri väestöille ja korkeammilla annoksilla kuin mitä suositeltiin liittyvässä perusvalmisteyhteenvedossa, koska Hakija katsoi, että käyttöaiheet, annostus ja perusvalmisteyhteenvedossa esitetyt farmakokineettiset tiedot eivät ole tuotekohtaisia, vaan että ne koskevat liittyvän, kuten UMAN BIG -valmistetta koskevan, Euroopan Farmakopean monografian noudattamista. Hakija esitti kirjallisuuslähteitä, jotka osoittivat, että UMAN BIG -valmisteen farmakokineettiikkaa tutkimuksen kohdeväestössä voidaan verrata terveiden vapaaehtoisten tutkimuksen kanssa. Siten tutkimuksen KB 036 -tutkimuksen väestö, vaikka se edustaakin tiettyä potilaiden alijoukkoa, ei vaikuttanut saatuihin tuloksiin. Kirjallisuusviitteet osoittavat myös, että UMAN BIG -valmisteen farmakokineettinen profiili on verrattavissa muihin lihaksensisäisesti käytettävien B-hepatiitti-immunoglobuliinituotteisiin.

Hakija esitti kattavia julkaistuja tietoja UMAN BIG -valmisteen käytöstä B-hepatiitin estolääkityksenä vastasyntyneillä, joiden äidit olivat HBsAg-positiivisia. Tiedot osoittivat valmisteen tehokkuuden tässä tietyssä väestöjoukossa. Yli 1000 italialaista tutkimuksiin (julkaistu välillä 1983–2008) osallistunutta vastasyntynyttä sai UMAN BIG -valmistetta ja annostaso ja suojakynnys (10 mIU/ml) ovat yhdenmukaisia nykyisen perusvalmisteyhteenvedon ja ehdotetun valmisteyhteenvedon ehtojen kanssa. On olemassa tarpeeksi tietoa UMAN BIG -valmisteen turvallisuudesta ja farmakokineetikasta vastasyntyneillä käytettynä, kun valmistetta annetaan estämään B-hepatiittiviruksen siirtyminen HBsAg-positiivisilta äideiltä. On olemassa myös vakuuttavia todisteita, että UMAN BIG -valmiste yhdessä aktiivisen B-hepatiittivirusta-aineen immunisoinnin kanssa estä B-hepatiittiviruksen siirtymisen vastasyntyneille anti-HBe+ -äideiltä. Hakijan lainaamat tutkimukset ilmaisevat, että UMAN BIG -valmiste estä HBeAg-positiivisten äitien vastasyntyneitä muuttumasta kroonisiksi HBsAg-kantajiksi.

Verituotteiden työryhmä katsoi, että UMAN BIG -valmiste noudattaa Euroopan Farmakopean monigrafiaa (0722) ja että valmisteen farmakokineetiikka ja turvallisuusprofiili ovat immunoglobuliinin odotetulla alueella tutkimuksessa, joka suoritettiin vakautetuille HBsAg-/HBeAg-negatiivisille maksansiirron saaneille potilaille. Tutkimuksessa saavutettiin vasta-aineiden tasot ≥ 100 IU/ml. Lisäksi esitettiin julkaistut tiedot muun kuin sponsorin vetämistä tutkimuksista, jotka koskivat UMAN BIG -valmisteen käyttöä B-hepatiitin estolääkityksenä noin 1000 vastasyntyneellä, joiden äidit olivat HBsAg-positiivisia. Annostaso ja suojakynnys olivat yhdenmukaisia nykyisen perusvalmisteyhteenvedon kanssa. Kaikkiin immunoglobuliineihin sovellettavan todistamiskäytännön perusteella verituotteiden työryhmä katsoi, että yksittäisen farmakokineettisen tutkimuksen esittäminen on hyväksyttävää.

Komitea totesi, että UMAN BIG -valmistetta valmistetaan suurista määristä ihmisen plasmaa vakiintuneen ja hyväksytyn teollisuusprosessin avulla ja että UMAN BIG -valmisteen Euroopan farmakopean noudattaminen on hyvin vakiintunutta. PK KB-036 -tutkimus osoittaa, että anti-HBsAg-vasta-aineet UMAN BIG -valmisteessa pitävät yllä luonnollisten vasta-aineiden kineettistä profiilia ja että koko tuotantoprosessi ei vaikuta niiden ominaisuuksiin tai immunoglobuliinimolekyylin eheyteen ja siten ei muuta biologista vastetta. Farmakokineettinen toiminta, erityisesti B-hepatiittivasta-aineiden puoliintumisaika ja suojaavan vasta-ainetason titrauksen ylläpitäminen, voidaan katsoa hyväksyttäväksi korvikemerkiksi tehokkuudesta. Komitea pani merkille myös sitoutumisen suorittaa tarkkailututkimus vastasyntyneille, joiden äideillä oli todettu B-hepatiittivirus. Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että nämä löydökset yhdessä Euroopan farmakopean antamien tehoja ja pitkäkestoista kokemusta kliinisessä käytössä koskevien vaatimusten noudattamisen kanssa tukevat tuotteen tehokkuutta ja valmisteyhteenvedossa käytettyjä käyttöaiheita ja että yksittäisen farmakokineettisen tutkimuksen esittäminen on hyväksyttävää.

2. Riittävätkö vain yhdessä EU-jäsenvaltiossa kerätyt jälkimarkkinointiturvallisuustiedot määrittämään tuotteen turvallisuuden?

Hakija esitti saatavilla olevista jälkimarkkinointikokemuksen tiedoista yhteenvedon, joka koski sekä UMAN BIG -valmistetta että IMMUNOHBs-valmistetta (eri myyntinimi identtiselle tuotteelle, jonka pakkauskoot ja pitoisuus ovat samat ja joka tuotetaan samoissa valmistuspaikoissa käyttäen samaa

valmistusmenetelmää). Nämä tiedot ilmaisivat, että IMMUNOHBs-valmistetta on myyty maailmanlaajuisesti noin 143 381 160 yksikköä ja UMAN BIG -valmistetta noin 11 695 680 yksikköä kesäkuun 1995 ja joulukuun 2007 välisenä aikana. Hakija esitti myös käyttötiedot, joissa todettiin, että potilaille oli annettu yhteensä 143 589 injeksiota. Tämän ajanjakson aikana hakija ei saanut mitään ilmoituksia haittavaikutuksista IMMUNOHBs- ja UMAN BIG -tuotteisiin liittyen kirjallisuudesta eikä säädösviranomaisilta, lääkäreiltä, farmaseuteilta tai potilailta. Tiettyjen lihaksensisäisesti annettavien immunoglobuliinien kirjallisuushaku on osoittanut yleisesti tyydyttävän siedettävyyden ja turvallisuuden, vaikka lieviä ja kohtalaisia haittavaikutuksia on havaittu. Myös joitakin tapauksia pahoinvointia, oksentamista, matalaa verenpainetta, takykardiaa, allergisia ja anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Lisäksi mahdollinen riski välittää infektioaineita antamalla B-hepatiitin vasta-aineimmunoglobuliineja on vain teoreettista huipputason tiedon ja laadunvalvontatoimien ansiosta.

Hakija totesi, että siedettävyydestä ei ole saatavilla uusia tietoja, jotka viittaisivat tarpeeseen muuttaa UMAN BIG -valmisteen turvaprofiilia. Hakijan mukaan tuotteen ominaisuudet, saatavilla olevat turvallisuustiedot ja yleinen käytetty turvajärjestelmä eivät vaadi suosituksia riskin vähentämisen lisätoimista.

Verituotteiden työryhmä katsoi, että vain yhdessä EU-jäsenvaltiossa kerätyt jälkimarkkinoinnin turvallisuustiedot voivat riittää määrittämään tuotteen turvallisuuden edellyttäen, että tietojen laatu ja lääkevalvontajärjestelmä on riittävä.

Komitea totesi, että lääkevalvontajärjestelmä on ollut käytössä Italiassa vuodesta 1975 taaten tiukan lääkintätuotteisiin liittyvien haittavaikutusten hallinnan ja että Italian lääkevalvontatietokanta ei sisällä yhtäkään epäiltyä UMAN BIG -valmisteseen liittyvää haittavaikutussignaalia, mikä vastaa Hakijan lausuntoa UMAN BIG -valmisteen turvallisuudesta. Näin ollen komitean kanta on, että esitetyt jälkimarkkinoinnin turvallisuustiedot ovat riittäviä tuotteen turvallisuuden arvioimiseen, vaikka ne ovatkin peräisin yksittäisestä EU-jäsenvaltiosta.

3. Pitäisikö tästä tuotteesta esittää muita kuin kliinisiä tuotekohtaisia turvallisuustietoja perusvalmisteyhteenvedon kohdan 5.3 mukaisesti ihmisen immunoglobuliinin suonensisäiseen annosteluun liittyen? Jos pitäisi, millaisia muita kuin kliinisiä tutkimuksia on suoritettava?

Verituotteiden työryhmä katsoi, että esiklinisten tutkimusten tuottamat tiedot eivät anna lisätietoa todellisesta immunoglobuliinista ja että usein tarvitaan tietoja täyteaineista. UMAN BIG -valmiste sisältää täyteaineena glysiiniä, luonnollista aminohappoa, ja siten sen ei odoteta aiheuttavan ongelmia.

Komitea katsoi, että olemassa olevan UMAN BIG -valmisteen koostumusta koskevan 28 vuoden kliinisen kokemuksen perusteella turvallisuus ihmiskäytössä voidaan katsoa kattavasti arvioiduksi. Komitea oli myös sitä mieltä, että uusi esiklininen tutkimus ei ole tällä hetkellä perusteltua laajan kliinisen käytön ja tukevien lääkevalvontatietojen perusteella.

4. Katsooko verituotteiden työryhmä tarpeelliseksi kehittää ihmisen plasmasta juonnettujen B-hepatiitti-immunoglobuliinien kliinisistä tutkimuksista erityinen ohjaushuomautus, joka hahmottelee erityisesti kliinisten tutkimusten suunnittelua koskevia vaatimuksia ja esitettyjen käyttöaiheiden vaatimia turvallisuustietoja?

Verituotteiden työryhmä totesi, ettei ohjeistus auttaisi parhaillaan vireillä olevia hakemuksia, mutta voitaisiin laatia yhteinen ohjeistus odotetuista tukitiedoista hakemuksille, jotka koskevat immunoglobuliineja B-hepatiittia, vesirokkoa, jäykkäkouristusta, punkkien levittämää aivotulehdusta ja vesikauhua vastaan ja joista on tällä hetkellä olemassa vain perusvalmisteyhteenveto.

Komitea tukee täysin yhteisen ohjeistuksen kehittämistä tietyille immunoglobuliineille, jotta markkinointiluvan myöntämisen vaatimukset saadaan harmonisoitua.

Yhteenvetona komitea pyysi neuvoa verituotteiden työryhmältä esitetyistä neljästä kysymyksestä ja pani merkille työryhmän positiivisen suosituksen UMAN BIG -valmistesta raportissa, joka on

päiväty 27. marraskuuta 2008. Komitea pani myös merkille, ettei mitään turvallisuusongelmia raportoitu 28 vuoden laajan klinisen käytön aikana tai laajan esi- ja jälkirokotuskauden käytön jälkeen ja että Italian lääkevalvontatietokanta ei sisällä yhtäkään merkkiä epäillyistä UMAN BIG -valmisteen hättäväikutusreaktioista. Komitea pani merkille myös sitoutumisen suorittaa tarkkailututkimus vastasyntyneille, joiden äideillä oli todettu B-hepatiittivirus. Komitea katsoi, että esitettyjen käyttöaiheiden tehokkuus on osoitettu esitetyn farmakokineettisen tutkimuksen ja kirjallisuuden tietojen perusteella. Siten komitean mielipide on, että tuotteen hyöty-/riskitasapaino voidaan katsoa positiiviseksi ja että tuote on hyväksyttävissä.

LAUSUNNON PERUSTEET

Koska komitea katsoi, että

- esitetyt jälkimarkkinoinnin turvallisuustiedot ovat riittävät UMAN BIG -valmisteen positiivisen turvallisuusprofiilin määrittämisessä,

- UMAN BIG -valmisteen tehokkuusprofiili on riittävä valmisteyhteenvedossa esitetyille käyttöaiheille,

- UMAN BIG -valmisteen hyöty/riski on positiivinen,

komitea on suositellut sellaisen myyntiluvan myöntämistä, jossa valmisteyhteenvedo, merkinnät ja tuoteseloste pysyvät koordinoitiryhmän menettelyissä saavutetun lopullisen version mukaisina, kuten UMAN BIG -valmisteen liitteessä III on mainittu.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassaoleva yhteenveto tuotteen ominaisuuksista, etiketöinnistä ja pakkausselosteesta ovat lopulliset versiot, jotka on saatu aikaan Koordinointiryhmän käsittelyn aikana.