

Dodatak II
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Cymevene i.v. i povezanih imena (vidi Prilog I.)

- Dana 15. rujna 2014. Europska komisija predstavila je u ime svih nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet Europskoj agenciji za lijekove upućivanje na temelju članka 30. Direktive 2001/83/EZ radi usklađivanja nacionalnog sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku za Cymevene i.v. i povezana imena čiji je nositelj odobrenja F. Hoffmann – La Roche Ltd. Postupak upućivanja započet je na sastanku održanom u prosincu 2014.
- Cymevene i.v. prvi je puta odobren u Ujedinjenoj Kraljevini 15. lipnja 1988., što označava njegov međunarodni datum rođenja. Nacionalno odobrenje dobiveno je u većini europskih država. Cymevene i.v. odobren je u svim državama članicama osim u Latviji, Malti i Sloveniji.
- Cymevene i.v. sadrži ganciklovir, sintetički analog 2-deoksigvanozina koji inhibira replikaciju virusa herpesa. Osjetljivi ljudski virusi uključuju ljudske citomegaloviruse (HCMV), virus herpes simplex tipa 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), humani herpes virus tipa 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), virus varicella-zoster (VZV) i virus hepatitisa B.
- Cymevene i.v. primjenjuje se parenteralno intravenoznom infuzijom tijekom jednog sata. Lijek je dostupan u bočicama od 10 ml u obliku praška kao koncentrat za otopinu za infuziju. Dostupan je samo lijek jačine 500 mg.

Sažetak opisa svojstava lijeka

Odjeljak 4.1. – Terapijske indikacije

- Nositelj odobrenja podnio je dokumentaciju i za terapijske indikacije i za prevenciju bolesti uzrokovanih citomegalovirusom (CMV).
- Kad je riječ o liječenju odraslih, nositelj odobrenja proveo je ispitivanja koja su obuhvaćala pacijente koji boluju od AIDS-a. U razdoblju od 1986. do 1996. provedeno je deset kliničkih ispitivanja koja su obuhvaćala pacijente koji boluju od AIDS-a. Većina tih ispitivanja bila su kontrolirana otvorena ispitivanja. U većini su ispitivanja djelotvornost ganciklovira 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg intravenozno dvaput na dan tijekom dva tjedna (indukcijsko liječenje) i kasnije doze održavanja od 5 mg/kg ili 6 mg/kg ocijenjene za liječenje retinitisa uzrokovanog CMV-om u pacijenata koji boluju od AIDS-a. Rezultati ispitivanja pokazali su blagotvoran učinak na napredovanje bolesti, ponovne pojave infekcija uzrokovanih CMV-om i incidenciju bolesti.
- Liječenje bolesti uzrokovanih CMV-om u primatelja transplantiranih matičnih stanica i organa preporučeno je smjernicama, a podaci kojima se podupire predložena indikacija dobiveni su iz objavljene literature.
- Nositelj odobrenja nije proveo ispitivanja o liječenju CMV-a u primatelja transplantiranih matičnih stanica. Različitim smjernicama za kliničko liječenje savjetuje se o odgovarajućem liječenju i prevenciji bolesti uzrokovanih CMV-om u primatelja transplantiranih matičnih stanica. Provedeno je nesustavno preispitivanje dijagnosticiranja, prevencije i liječenja bolesti uzrokovanih CMV-om u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica (HSCT). Preispitivanjem je u primatelja alogeničkih HSCT-ova zaključeno da bi bolesti uzrokovane CMV-om trebalo liječiti antivirusnim lijekovima kao što je ganciklovir ili foskarnet tijekom 2 – 3 tjedna indukcijskog liječenja nakon kojega slijede 3 – 4 tjedna terapije održavanja.

- Nositelj odobrenja nije proveo ispitivanja o liječenju CMV-a u onkoloških pacijenata. Smjernicama za liječenje¹ preporučuje se primjena ganciklovira kao preventivne terapije za CMV u primatelja transplantiranih alogenih matičnih stanica i u pacijenata koji se liječe alemtuzumabom.

Nositelj odobrenja nije proveo ispitivanje o liječenju CMV-a u primatelja transplantiranih matičnih stanica, no brojnim smjernicama za kliničko liječenje savjetuje se o odgovarajućem liječenju i prevenciji bolesti uzrokovanih CMV-om u tih pacijenata.

Za prevenciju bolesti uzrokovanih CMV-om ganciklovir je indiciran samo u primatelja transplantacije i pacijenata koji primaju kemoterapiju. U klinička su ispitivanja uključeni samo pacijenti s hematološki zloćudnim tumorom. Nositelj odobrenja navodi da drugi onkološki pacijenti koji primaju kemoterapiju obično ne trebaju preventivnu terapiju za CMV, no određeni visokorizični pacijenti, kao što su pacijenti iz Azije, posebno oni koji primaju rituksimab ili kemoterapiju prema režimu hiper-CVAD, mogu od nje imati koristi.

U pacijenata koji boluju od AIDS-a prevencija bolesti uzrokovanih CMV-om više se ne preporučuje jer se visokoaktivnom antiretrovirusnom terapijom (HAART) smanjio rizik od bolesti uzrokovanih CMV-om u tih pacijenata. Prije uvođenja HAART-a, u otprilike 30 % pacijenata koji boluju od AIDS-a javljao se retinitis uzrokovan CMV-om, zbog čega je bila potrebna preventivna terapija za CMV.

Nositelj odobrenja nije proveo službena ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji pacijenata. Izmijenjena terapijska indikacija (i doziranje) za adolescente u dobi od 12 godina i više temelji se na ispitivanjima ganciklovira koje nije proveo proizvođač i smjernicama za liječenje². Kriteriji uključivanja s obzirom na dob pacijenata koji ispunjavaju uvjete za u ispitivanja ganciklovira različiti su. Neka od tih ispitivanja obuhvaćala su pretežno odrasle, ali su uključivala i djecu. Iako su podaci ograničeni, zaključak u pogledu omjera koristi i rizika te doziranje može se, prema mišljenju Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP), ekstrapolirati na adolescente u dobi od 12 godina i više, uzimajući u obzir vrlo ozbiljnu prirodu bolesti za koju je lijek namijenjen.

Primjena ganciklovira u pedijatrijskih primatelja transplantacije i pacijenata koji boluju od AIDS-a / koji su zaraženi HIV-om preporučena je aktualnim službenim smjernicama za liječenje. Sigurnost i djelotvornost ganciklovira u djece mlađe od 12 godina još nisu ustanovljene. Uбудuće je dodatne podatke o toj populaciji potrebno podnijeti u okviru odgovarajućeg regulatornog postupka.

- Nakon što je procijenio sve trenutačno dostupne podatke, CHMP je zaključio da bi usklađenu terapijsku indikaciju za Cymevene i.v. trebalo izmijeniti kako slijedi:

Figure 1. *Lijek Cymevene indiciran je u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina za:*

- liječenje bolesti uzrokovanih citomegalovirusom (CMV) u pacijenata s oštećenim imunskim sustavom;

- prevenciju bolesti uzrokovanih CMV-om u pacijenata s oslabljenim imunskim sustavom zbog liječenja (primjerice nakon transplantacije organa ili kemoterapije).

Figure 2. *Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antivirusnih lijekova.*

•

• **Odjeljak 4.2. – Doziranje i način primjene**

- Nositelj odobrenja predstavio je usklađene informacije o doziranju za svaku indikaciju, odnosno uobičajeno doziranje za liječenje bolesti uzrokovanih CMV-om u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i više s normalnom funkcijom bubrega i uobičajeno doziranje za prevenciju bolesti uzrokovanih

¹ https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

² Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi. Povjerenstvo za oportunističke infekcije u djece izložene HIV-u i zaražene HIV-om. 2013. [navedeno u travnju 2014.].

CMV-om u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i više s normalnom funkcijom bubrega koji upotrebljavaju profilaksu ili preventivnu terapiju.

- Predviđene su posebne upute u vezi s doziranjem za pacijente s oštećenjem bubrega, starije osobe i pedijatrijske pacijente. Preporuke u vezi s doziranjem koje je predložio nositelj odobrenja u skladu su s indikacijama. Cymevene je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i više. U prilog primjeni iste doze u odraslih i adolescenata za liječenje i prevenciju bolesti uzrokovanih CMV-om podneseni su rezultati kliničkih ispitivanja, podaci o farmakodinamici i smjernice za liječenje.
- Cymevene se daje samo intravenoznom infuzijom tijekom sat vremena. Visoki pH ganciklovira može dovesti do ozbiljne iritacije tkiva ako se lijek daje intramuskularnom ili potkožnom infuzijom, a toksičnost se može povećati ako je intravenozna primjena brza. Potreban je oprez u pogledu primjene lijeka Cymevene intravenoznom infuzijom tijekom jednog sata i opasnosti povezanih s drugim načinima ili stopama primjene. Osim toga, usklađeni su tekstovi u vezi s mjerama opreza u pogledu rukovanja lijekom.

-

Odjeljak 4.3. - Kontraindikacije

- Nisu postojale veće razlike među postojećim tekstovima u pojedinim državama članicama. U ovom su odjeljku navedene dvije kontraindikacije u pogledu unakrsne preosjetljivosti i dojenja.

-

- **Odjeljak 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje**

- Informacije o trudnoći i dojenju razlikovale su se u pojedinim državama članicama. CHMP je dao suglasnost na ujednačen tekst.
- Sigurna primjena ganciklovira u trudnica nije ustanovljena. Međutim, ganciklovir se pouzdano širi posteljicom. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je povezan s reproduktivnom toksičnošću i teratogenošću. Iz tog se razloga ganciklovir ne bi smio primjenjivati u trudnica, osim ako klinička potreba za njihovim liječenjem nadmašuje potencijalni rizik od teratogenosti za fetus.
- Nije poznato izlučuje li se ganciklovir majčinim mlijekom, no ne može se isključiti mogućnost da se ganciklovir izlučuje majčinim mlijekom i uzrokuje ozbiljne nuspojave u dojenčadi. Iz tog se razloga dojenje tijekom liječenja ganciklovirom mora prekinuti.

-

- **Odjeljak 4.8. - Nuspojave**

- Podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz ispitivanja valaciclovira koja su obuhvaćala djecu također su relevantni za sigurnost i djelotvornost ganciklovira (klinička primjena valaciclovira, predliješka ganciklovira, odobrena je u EU-u za pedijatrijske primatelje transplantiranih organa radi prevencije bolesti uzrokovanih CMV-om). Ti dodaci informacijama o sigurnoj primjeni smatrali su se relevantnima i stoga ih je CHMP prihvatio.

Označivanje

Tijekom ovog postupka preispitano je označivanje te su uvedene izmjene, ponajviše radi usklađivanja s obrascem dokumenata za ispitivanje kvalitete (QRD).

-

-

- **Uputa o lijeku**

- Nakon svih izmjena u Sažetku opisa svojstava lijeka izvršene su izmjene upute o lijeku. CHMP je dao suglasnost na konačni tekst upute o lijeku.

KAKVOĆA – MODUL 3

Nositelj odobrenja podnio je prijedlog za usklađivanje modula o kakvoći.

CHMP je na temelju ispitivanja podataka usvojio usklađeni Modul 3.

Table 1. Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zaključno, na temelju ocjene prijedloga i odgovora nositelja odobrenja te nakon rasprava Odbora, CHMP je usvojio usklađene skupine dokumenata koji sadrže informacije o lijeku za Cymevene i.v. i povezane nazive.

- Budući da:
 - Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ
 - predmet upućivanja bilo je usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku;
 - sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku koje je predložio nositelj odobrenja ocijenjeni su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora;

CHMP je smatrao da se omjer koristi i rizika lijeka Cymevene i.v. i povezanih naziva može smatrati povoljnim. CHMP je donio pozitivno mišljenje u kojemu preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijekova, označavanje i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III. mišljenju CHMP-a za Cymevene i.v. i povezane nazive (vidi Prilog I.).

Table 2.