

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A Cymevene i.v. és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

2014. szeptember 15-én az Európai Bizottság a forgalomba hozatali engedély minden jogosultja nevében a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti beterjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez a Cymevene i.v. és kapcsolódó nevek gyógyszerekre vonatkozó nemzeti alkalmazási előírások, címkeszövegek és betegtájékoztatók harmonizálása céljából, amelyek esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja az F. Hoffman – La Roche Ltd. A beterjesztési eljárást a 2014. decemberi ülésen kezdeményezték.

A Cymevene i.v.-t először az Egyesült Királyságban engedélyezték 1988. június 15-én, amely a gyógyszer nemzetközi születésnapja. Az európai országok többségében nemzeti engedélyezés történt. A Cymevene i.v. minden uniós tagállamban engedélyezett, kivéve Lettországon, Máltán és Szlovéniában.

A Cymevene i.v. ganciklovirt, egy szintetikus 2'-deoxiguanozin analógot tartalmaz, amely gátolja a herpesz vírusok replikációját. Az érzékeny humán vírusok közé tartozik a humán citomegalovírus (HCMV), a herpesz simplex vírus-1 és -2 (HSV-1 és HSV-2), a humán herpesz vírus-6, -7 és -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), az Epstein-Barr vírus (EBV), a varicella-zoster vírus (VZV) és a hepatitisz B vírus.

A Cymevene i.v.-t parenterálisan, 1 órás intravénás infúzióban adják be. A gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegekben, oldatos infúzióhoz való koncentrátum elkészítésére szolgáló por formájában kapható. Kizárólag 500 mg-os hatáserősségben kapható.

Alkalmazási előírás

4.1 pont - Terápiás javallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja dokumentációt nyújtott be a CMV betegség kezelése és megelőzése javallatok alátámasztására egyaránt.

A felnőttek kezelését illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a vizsgálatokat AIDS betegekkel végezte. Tíz klinikai vizsgálatot végeztek 1986-1996 között AIDS betegekkel. A vizsgálatok többsége nyílt elrendezésű, kontrollált vizsgálat volt. A vizsgálatok többségében 2 hétig napi kétszeri 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. ganciklovir (indukciós kezelés), majd 5 mg/kg vagy 6 mg/kg fenntartó dózis hatásosságát értékelték az AIDS betegeknek fellépő CMV retinitisz kezelésében. A vizsgálatok eredményei igazolták a betegség progressziójára, a CMV fertőzések relapszusára és a betegség előfordulási gyakoriságára kifejtett előnyös hatást.

Az iránymutatások a CMV betegség kezelését javasolják összejt-transzplantált és szervtranszplantált betegeknek, a javasolt indikációt alátámasztó adatokat a publikált szakirodalomból nyerték.

Össejt-transzplantált betegeknek a CMV kezeléssel kapcsolatosan nem végeztek a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált vizsgálatokat. Különböző klinikai kezelési iránymutatások adnak tanácsot az összejt-transzplantált betegeknek jelentkező CMV betegség megfelelő kezelésére és megelőzésére vonatkozóan. Hemopoiitikus összejt-transzplantált (HSCT) betegeknek a CMV betegség diagnózisát, megelőzését és kezelését illetően egy nem szisztematikus áttekintést végeztek. Az allogén HSCT recipiensek esetében az áttekintés arra következtetett, hogy a CMV betegséget antivirális szerekkel, például ganciklovirrel vagy foszkarnettel kell kezelni, amelynél a 2-3 hetes indukciós kezelést 3-4 hetes fenntartó kezelés követi.

Onkológiai betegeknél a CMV kezeléssel kapcsolatosan nem végeztek a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált vizsgálatot. A kezelési iránymutatások¹ a ganciklovir alkalmazását javasolják a CMV profilaxisára allogén őssejt-transzplantált, illetve alemtuzumab kezelés alatt álló betegeknél.

Figure 1. Őssejt-transzplantált betegeknél a CMV kezeléssel kapcsolatosan nem végeztek a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált vizsgálatot, azonban számos klinikai kezelési iránymutatás ad tanácsot a CMV betegség kezelésére és megelőzésére ezeknél a betegeknél.

Figure 2. A CMV betegség megelőzésére a ganciklovir kizárólag transzplantált betegeknél és rákellenes kemoterápiát kapó betegeknél indikált. A klinikai vizsgálatokban csak malignus hematológiai betegségben szenvedő betegek vettek részt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelenti, hogy a kemoterápiában részesülő egyéb onkológiai betegeknek rutinszerűen nincs szükségük CMV profilaxisra, azonban bizonyos magas kockázatú betegeknél, például ázsiai betegeknél előnyös lehet, különösen azoknál, akik rituximabot vagy hiper-CVAD kemoterápiát kapnak.

Figure 3. AIDS-es betegeknél a CMV betegség megelőzése már nem javasolt, mivel a nagy hatékonyságú antiretrovirális terápia (HAART) csökkentette a CMV betegség kockázatát az AIDS-es betegeknél. A HAART bevezetése előtt az AIDS-es betegek körülbelül 30%-ánál jelentkezett CMV retinitisz, ami szükségessé tette a CMV profilaxist.

Figure 4. A forgalomba hozatali engedély jogosultja gyermekeknél nem végzett formális vizsgálatokat. A módosított terápiás javallat (és adagolás) serdülőknél 12 éves kortól a nem vállalat által szponzorált ganciklovir vizsgálatokon és a kezelési iránymutatásokon alapul². A ganciklovir vizsgálatokban a megfelelő betegek életkorával kapcsolatos beválasztási feltételek eltérőek. Egyes vizsgálatokat főként felnőttekkel végeztek, de gyermekek is részt vettek azokban. Bár az adatok szűkösek, a CHMP véleménye szerint az előny-kockázat következtetés és az adagolás extrapolálható a legalább 12 éves serdülőkre, figyelembe véve a betegség nagyon súlyos természetét, amelyre javallott.

Figure 5. A jelenlegi, irányadó kezelési iránymutatások a ganciklovir alkalmazását javasolják transzplantált gyermekeknél és AIDS/HIV betegeknél. A ganciklovir biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jövőben a megfelelő hatósági eljárásen keresztül további adatok benyújtására van szükség ennél a populációnál.

A jelenleg rendelkezésre álló összes adat értékelését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Cymevene i.v. harmonizált terápiás javallatát az alábbiak szerint kell módosítani:

A Cymevene felnőttek és legalább 12 éves serdülők számára javallott az alábbiak esetében:

- a citomegalovírus (CMV) betegség kezelésére immunkompromittált betegeknél;
- a CMV betegség megelőzésére gyógyszer-indukált immunszuppresszió esetén (például szervtranszplantáció vagy rákellenes kemoterápia után).

Figyelembe kell venni az antivirális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a harmonizált adagolási tájékoztatást a javallatok szerint prezentálta, vagyis a standard adagolást a CMV betegség kezelésére felnőtteknél és legalább 12

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

² Amerikai Egyesült Államok Egészségügyi és Szociális Minisztériuma. A HIV-nek kitett és HIV-fertőzött gyermekeknél fellépő opportunista fertőzésekkel foglalkozó testület. 2013 [idézte 2014. április].

éves serdülőknél normál vesefunkció esetén, valamint a standard adagolást a CMV betegség megelőzésére felnőtteknél és legalább 12 éves serdülőknél normál vesefunkció esetén profilaxis vagy preemptív kezelés alkalmazásával.

Speciális adagolási utasításokat adtak meg vesekárosodásban szenvedő betegek, idős betegek és gyermekek esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt adagolási ajánlás összhangban áll a javallatokkal. A Cymevene felnőttek és legalább 12 éves serdülők számára javallott. Klinikai vizsgálatokat, farmakodinámiás adatokat és kezelési iránymutatásokat nyújtottak be a felnőtteknél és serdülőknél a CMV betegség kezelésére és megelőzésére alkalmazott azonos dózis alátámasztására.

A Cymevene kizárólag 1 órás intravénás infúzióban alkalmazható. A ganciklovir magas pH értéke súlyos szövetirritációt okozhat, ha a készítményt intramuszkuláris vagy szubkután injekcióban adják be, és a toxicitás fokozódhat, ha az intravénás beadás gyors. A Cymevene 1 órás intravénás infúzióban történő adagolásának szükségességével és az egyéb alkalmazási módokkal és sebességekkel társuló veszélyekkel kapcsolatos figyelmeztetést nyújtottak be. Ezenfelül a készítmény felhasználásával kapcsolatos óvintézkedések szövegét is harmonizálták.

4.3 pont – Ellenjavallatok

Az egyes tagállamokban meglévő szövegezésben nem voltak nagyobb eltérések. Két ellenjavallat szerepelt véglegesen ebben a pontban a kereszt-túlérzékenységet és a szoptatást illetően.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

A terhességre és a szoptatásra vonatkozó tájékoztatás eltérő volt az egyes tagállamokban. A CHMP egy közös szövegezésben egyezett meg.

A ganciklovir biztonságosságát terhes nők esetében nem igazolták. Ugyanakkor a ganciklovir könnyen átjut az emberi placentán. Állatkísérletekben a ganciklovir reproduktív toxicitással és teratogén hatással társult. Ezért a ganciklovir nem alkalmazható terhes nőknél, kivéve, ha a nő kezelés iránti klinikai igénye meghaladja a magzatra gyakorolt lehetséges teratogén kockázatot.

Nem ismert, hogy a ganciklovir kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, azonban nem zárható ki annak lehetősége, hogy a ganciklovir kiválasztódik az anyatejbe és súlyos mellékhatást okoz a szoptatott csecsemőnél. Ezért a ganciklovir kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A gyermekekkel végzett valganciklovir vizsgálatokból származó biztonságossági és hatásossági adatokat is relevánsként nyújtották be a ganciklovir biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan (a valganciklovir klinikai alkalmazását, amely a ganciklovir előanyaga, szervtranszplantált gyermekeknél a CMV betegség megelőzésére hagyták jóvá az EU-ban). A CHMP a biztonságossági információk ezen kiegészítéseit relevánsnak tartotta és elfogadta.

Címkeszöveg

A jelen eljárás során felülvizsgálták a címkeszöveget és módosításokat vezettek be, főként a QRD sablonnal való egyeztetés céljából.

Betegtájékoztató

Követve az alkalmazási előírás valamennyi módosítását, a betegtájékoztatóban is változtatásokat eszközöltek. A betegtájékoztató végleges szövegét a CHMP jóváhagyta.

MINŐSÉG - 3. MODUL

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a minőség modul harmonizációjára vonatkozóan.

Az adatok felülvizsgálata alapján a CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslatok és válaszok értékelése, valamint a bizottság keretében folytatott megbeszélések alapján a CHMP elfogadta a Cymevene i.v.-re és kapcsolódó nevekre vonatkozó terméktájékoztató dokumentumok harmonizált változatát.

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított beterjesztést.
- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt;
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került;

a CHMP azon a véleményen volt, hogy a Cymevene i.v. és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető. A CHMP pozitív véleményt fogadott el, amelyben javasolta a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a CHMP Cymevene i.v.-re és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) vonatkozó véleményének III. mellékletében szerepel.