

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>EU/EGT- tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Ausztria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Dánia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	UMAN BIG	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Németország		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	UMAN BIG	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Magyarország		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	Umanbig 180 NE/ml	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Olaszország	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG		UMAN BIG	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml

<u>EU/EGT- tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Lengyelország		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	UMAN BIG	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Portugália		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	UMAN BIG	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml
Svédország		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - OLASZORSZÁG	Umanbig 180 NE/ml Oldatos injekció	180 NE/ml	Oldatos injekció	Intramuszkuláris alkalmazás	180 NE/ml 540NE/3ml

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ UMAN BIG TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

Az UMAN BIG egy plazmából származó immunglobulin-készítmény (főként IgG-t tartalmaz), amely célzottan nagy mennyiségben tartalmaz a hepatitis B vírus felületi antigénje (HBsAg) elleni ellenanyagokat. Az UMAN BIG az izomba adandó immunszérumok és humánspecifikus immunglobulinok farmakológiai csoportjába tartozik, és 100–180 g/l koncentrációban tartalmaz plazmafehérjéket, amelyek legalább 90%-a immunglobulin-G (IgG). A hepatitis B vírus elleni specifikus neutralizáló ellenanyagok legalább 180 NE/ml koncentrációban találhatók meg benne. 1979 óta van forgalomban, intramuszkuláris felhasználásra. Az UMAN BIG-et nagy, humán plazmapoolokból állítják elő, egységesített és hitelesített ipari folyamat útján, amely biztosítja az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak teljesítését, valamint a minőségi jellemzők ismételhetőségét, ezáltal pedig a biológiai válasz állandóságát. Az UMAN BIG 180 NE/ml oldatos injekcióra vonatkozó kérelmet a referencia tagállam (Olaszország) által kiadott forgalomba hozatali engedély alapján a kölcsönös elismerési eljárásán keresztül nyújtották be 1979. június 2-án.

A kifogással élő tagállam, Görögország egy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot vetett fel az eredeti kérelem alátámasztására benyújtott farmakokinetikai vizsgálat elrendezésével kapcsolatban, mivel a farmakokinetikai vizsgálatba bevont populáció eltérő betegpopulációt jelent, mint amelynek körében az UMAN BIG-et felhasználásra szánják, és mivel az alkalmazott adag eltért az alkalmazási előírásban feltüntetett adagolástól. Görögország úgy vélte, hogy a májfunkció megváltozása a szerek megváltozott farmakokinetikájának gyakori oka, és a farmakokinetikai vizsgálatban jóval nagyobb adagokat alkalmaztak, mint amit a vonatkozó alkalmazási előírás mintája és a javasolt alkalmazási előírás ajánl. A vizsgálat eredményei ezért nem extrapolálhatók a használatra megcélzott populációra, és következésképpen nem ismert a használatra megcélzott populációban a védő anti-HBs szintje, sem pedig az, hogy az alkalmazási előírás mintájában ajánlott adag garantálni tudja-e a megfelelő ellenanyagszintet a hepatitis B megelőzéséhez felnőttek és hemodializált betegek, illetve hepatitis B vírust hordozó anyák újszülöttjei esetében. A referencia tagállam eljárásában a kérelmező vállalta, hogy megfigyeléssel vizsgálatot végez a hepatitis B vírust hordozó anyák újszülöttjein. A vizsgálat protokollját benyújtották a referencia tagállamnak és az összes érintett tagállamnak.

Bár a referencia tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a felvetett kifogásokat rendezték, a kifogással élő tagállam továbbra is azon a véleményen volt, hogy e konkrét készítmény esetében – annak biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban – potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat azonosítható. Az eljárást ezért 2008 októberében a CHMP elé utalták. A CHMP-hez szóló betérjesztést követően a bizottság tudomásul vette a referencia tagállam és a kifogással élő, érintett tagállam álláspontját, és úgy határozott, hogy kérdéslistát fogad el, amelyet a vérkészítményekkel foglalkozó munkacsoport (BPWP) intéz a munkacsoport véleményének kikérése érdekében, mind e konkrét készítménnyel kapcsolatos egyedi kérdésekkel, mind pedig általában véve az immunglobulinokra vonatkozó kérdésekkel kapcsolatban.

A BPWP jelentésének összefoglalása és a CHMP álláspontja:

1. Megfelelő és kielégítő-e a hatásosság alátámasztására az immunglobulinokra vonatkozó alkalmazási előírás európai mintájában előírányzott összes javallatban egyetlen farmakokinetikai vizsgálat, amelyet a forgalomba hozatali engedélyben megcélzottól eltérő populáción és adagolási renddel végeztek, célzott hatásossági klinikai vizsgálat elvégzése nélkül?

A kérelmező kijelentette, hogy az ilyen jellegű készítmény esetén a hatásosság egyetlen mérvadó mércéje a plazmában kialakuló védő anti-HBs-szint, mivel az oltás bevezetése óta nem kivitelezhető, hogy a készítmény hatásosságát az új fertőzések előfordulás alapján értékeljék. A kérelmező ezenfelül szakirodalmi hivatkozásként több klinikai vizsgálatot nyújtott be, amelyeket az alkalmazási előírásban szereplő populációk szempontjából reprezentatív populációkon végeztek, és amelyek az engedélyeztetni kívánt javallatban megerősítik az UMAN BIG hatásosságát. A kérelmező továbbá

szemléltette, hogy az oltás bevezetése után lehetetlen bárfajta klinikai vizsgálatot végezni a javallatban szereplő bármely populációban, az újszülöttek kivételével.

A kérelmező a KB-036. számú farmakokinetikai vizsgálat adatait nyújtotta be, amely a készítmény hatásosságának alátámasztása érdekében a hepatitis B immunglobulinok farmakokinetikai profilját értékeli olyan HBsAg-negatív betegeknél, akiknél májátültetést végeztek (ortotóp májátültetésen átesett betegek). A vizsgálatot a vonatkozó alkalmazási előírás mintájában ajánlotthoz képest eltérő populációkon és jóval nagyobb adagolás mellett végezték, mivel a kérelmező úgy ítélte meg, hogy az alkalmazási előírás mintájában szereplő javallatok, adagolás és farmakokinetikai információk nem készítményspecifikusak, hanem inkább az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájának megfelelő készítményekre, például az UMAN BIG-re vonatkoznak. A kérelmező szakirodalmi adatokat nyújtott be, amelyek igazolják, hogy a farmakokinetikai vizsgálatban alkalmazott populációban az UMAN BIG farmakokinetikája egybevág az egészséges önkénteseknél megfigyelttel; ezért a KB 036. számú vizsgálatban alkalmazott populáció – noha betegek meghatározott alcsoportját jelenti – nem befolyásolta a kapott eredményeket. A szakirodalmi hivatkozások szintén azt mutatják, hogy az UMAN BIG farmakokinetikai profilja hasonlít más, izomba adandó hepatitis B immunglobulin-készítményekéhez.

A kérelmező átfogó közzétett adatokat nyújtott be az UMAN BIG hepatitis B megelőzését célzó alkalmazásáról HBsAg-hordozó anyák újszülöttjei körében, alátámasztva annak hatásosságát a populáció e meghatározott részében. Több mint 1000 olasz újszülöttet vontak be e vizsgálatokba (amelyeket 1983 és 2001 között tettek közzé), akiket UMAN BIG-gel kezeltek, és az adagolási rend és a védő küszöb (10 mNE/ml) megfelel az alkalmazási előírás jelenlegi mintájában és a javasolt alkalmazási előírásban szereplő rendelkezéseknek. Az HBsAg-pozitív anyákról a HBV átvitelének megakadályozása érdekében adott UMAN BIG újszülötteknél megfigyelhető biztonságosságával és farmakokinetikájával kapcsolatban elegendő adat áll rendelkezésre. Meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre arról, hogy az UMAN BIG a HBV elleni aktív immunizálással együtt megakadályozta a HBV átvitelét az anti-HBe+ anyák újszülöttjeire. Végezetül a kérelmező által idézett publikációk azt jelzik, hogy az UMAN BIG a HBeAg-pozitív anyák újszülöttjei esetében megakadályozta, hogy krónikus HBsAg-hordozókká váljanak.

A BPWP úgy ítélte meg, hogy az UMAN BIG megfelel az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának (0722), és egy májátültetésen átesett, stabilizált, HBsAg/HBeAg-negatív betegek részvételével végzett vizsgálatban az immunglobulinok esetében várható tartományon belüli farmakokinetikát és biztonsági profilt mutatott. ≥ 100 NE/ml koncentrációjú ellenanyagszinteket értek el. Ezenfelül nem szponzor által irányított vizsgálatok közzétett adatait is benyújtották, amelyekben körülbelül 1000, HBsAg-hordozó anyától született újszülöttnél UMAN BIG-et alkalmaztak a hepatitis B megelőzésére. Az adagolási rend és a védő küszöb megfelelt a jelenlegi alkalmazási előírás mintájának. Az összes immunglobulinra alkalmazott elvi bizonyítás alapján a BPWP úgy ítélte meg, hogy elfogadható, ha egyetlen farmakokinetikai vizsgálatot nyújtanak be.

A CHMP tudomásul vette, hogy az UMAN BIG-et nagy, humán plazmapoolokból állítják elő, egységesített és hitelesített ipari folyamat útján, valamint azt, hogy kellően megalapozott, hogy az UMAN BIG megfelel az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáinak. A KB-036. számú farmakokinetikai vizsgálat igazolja, hogy az UMAN BIG-ben található anti-HBsAg ellenanyagok megőrzik a természetes ellenanyagok kinetikai profilját, és az előállítási folyamat egésze nem érinti azok jellemzőit vagy az immunglobulin-molekula épségét, és ezért a biológiai választ nem változtatja meg. A farmakokinetikai viselkedést, különösen a HB-elleni ellenanyagok felezési idejét és a védő ellenanyagtitert a hatásosság elfogadható kiegészítő mutatójának lehet tekinteni. A CHMP tudomásul vette továbbá azt a kötelezettségvállalást, hogy megfigyeléses vizsgálatot végeznek a hepatitis B vírust hordozó anyák újszülöttjein. A CHMP ezért úgy ítélte meg, hogy ezek az eredmények – az Európai Gyógyszerkönyv hatásra vonatkozó előírásainak teljesítésével és a klinikai használat terén szerzett, hosszú távú tapasztalatokkal együttvéve – alátámasztják a készítmény hatásosságát, valamint az alkalmazási előírásban kért javallatokat, és úgy vélte, hogy elfogadható, ha egyetlen farmakokinetikai vizsgálatot nyújtanak be.

2. Megfelelők-e a csupán egy uniós országban keletkezett, forgalomba hozatal utáni biztonsági adatok a készítmény biztonsági profiljának meghatározásához?

A kérelmező mind az UMAN BIG, mind pedig az IMMUNOHBs (eltérő márkánévvel, ugyanolyan csomagolási méretben és koncentrációban, ugyanazon gyártóhelyeken, ugyanannak a gyártási eljárásnak az alkalmazásával előállított, azonos készítmény) tekintetében benyújtotta a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok rendelkezésre álló adatait, amelyek szerint 1995 júniusa és 2007 decembere közül IMMUNOHBs-ből körülbelül 143.381.160 NE, míg UMAN BIG-ből körülbelül 11.695.680 NE mennyiséget adtak el világszerte. A kérelmező expozíciós adatokkal is szolgált, amelyek szerint összesen körülbelül 143.589 injekciót adtak be betegeknek. Ebben az időszakban az IMMUNOHBs és az UMAN BIG készítménnyel kapcsolatban semmilyen mellékhatással kapcsolatos értesítés nem érkezett a kérelmezőhöz, sem a szakirodalmon, sem a szabályozó hatóságokon, orvosokon, gyógyszerészekre vagy betegeken keresztül. Az izomba adandó specifikus immunglobulinok irodalmi áttekintése általánosságban kielégítő tolerálhatósági és biztonsági profilt mutatott, noha megfigyeltek enyhe/közepes fokú mellékhatásokat. Korlátozott számban émelygés, hányás, alacsony vérnyomás, gyors szívverés, allergiás vagy anafilaxiás reakciók eseteiről is beszámoltak. Ezenfelül a fertőző ágensek hepatitis B elleni immunglobulinok beadása révén történő átvitelének potenciális kockázata a korszerű ismereteknek és a minőségellenőrzési eljárásoknak köszönhetően pusztán elméleti.

A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a tolerálhatósággal kapcsolatban semmilyen új információ nem áll rendelkezésre, amely az UMAN BIG biztonsági profiljának megváltozására utalna. A kérelmező szerint a készítmény jellemzői, a rendelkezésre álló biztonsági adatok, valamint az érvényben levő átfogó biztonsági rendszer a további kockázatminimalizáló tevékenységeket illetően semmilyen ajánlást nem indokol.

A BPWP úgy ítélte meg, hogy a csupán egy uniós tagállamban keletkezett, forgalomba hozatal utáni biztonsági adatok megfelelőek lehetnek a készítmény biztonsági profiljának meghatározásához, feltéve, hogy az adatok minősége és a farmakovigilanciái rendszer kielégítő.

A CHMP megállapította, hogy Olaszországban 1975 óta aktív farmakovigilanciái rendszer működik, amely garantálja a gyógyszerekhez köthető mellékhatások szigorú ellenőrzését, és az olasz farmakovigilanciái adatbázis egyetlen olyan jelzést sem tartalmaz, amely az UMAN BIG-gel kapcsolatos feltételezett mellékhatásra vonatkozik, ez pedig összhangban áll a kérelmező által az UMAN BIG biztonságosságával kapcsolatban tett kijelentéssel. A CHMP véleménye ezért az volt, hogy a benyújtott, forgalomba hozatal utáni biztonsági adatok elegendők a készítmény biztonsági profiljának értékeléséhez, még akkor is, ha csupán egyetlen uniós tagállamból származnak.

3. Az intravénás alkalmazásra szánt humán immunglobulinokra vonatkozó alkalmazási előírás mintájának 5.3. pontjával összhangban be kellene-e nyújtani nem klinikai, készítményspecifikus biztonsági adatokat erre a készítményre vonatkozóan? Ha igen, milyen típusú nem klinikai vizsgálatokat fognak elvégezni?

A BPWP úgy ítélte meg, hogy a preklinikai vizsgálatokból származó adatok semmilyen további információval nem szolgálnak a konkrét immunglobulinnal kapcsolatban, és gyakran adatokra van szükség a segédanyagokról. Az UMAN BIG segédanyagként glicint tartalmaz, amely természetes aminosav, és ezért várhatóan semmilyen problémát nem okoz.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy az UMAN BIG meglévő formulájával kapcsolatban szerzett 28 éves klinikai tapasztalatok alapján úgy tekinthető, hogy annak biztonságosságát emberek körében alaposan megvizsgálták. A CHMP véleménye továbbá az volt, hogy a széles körű klinikai alkalmazás és az alátámasztó farmakovigilanciái adatok alapján jelenleg nem indokolt új preklinikai vizsgálat.

4. Szükségesnek tartja-e a BPWP egy egyedi iránymutatás kidolgozását a humánplazma-eredetű hepatitis B immunglobulinok klinikai vizsgálatáról, amely ismerteti a különösen a klinikai vizsgálatok elrendezésére és az engedélyeztetni kívánt javallatok esetében kért biztonsági adatokra vonatkozó előírásokat?

A BPWP megállapította, hogy egy ilyen iránymutatás nem lenne hasznos a jelenleg folyamatban levő kérelmek tekintetében, ellentétben a hepatitis B, bárányhimlő, tetanusz, kullancs-encefalitisz és veszettség elleni specifikus immunglobulinokra vonatkozó kérelmek alátámasztásához várt adatokról szóló kombinált iránymutatással, amelyekre nézve jelenleg csupán az alkalmazási előírás mintája áll rendelkezésre.

A CHMP teljes mértékben támogatja a specifikus immunglobulinokról szóló kombinált iránymutatás kidolgozását, a forgalomba hozatali engedély kiadására vonatkozó követelmények harmonizálása érdekében.

Következtetésként tehát a CHMP tanácsot kért a vérkészítményekkel foglalkozó munkacsoporttól az egyeztetésre bocsátott négy kérdésről, és tudomásul vette a BPWP 2008. november 27-i jelentésében az UMAN BIG-gel kapcsolatban kifejtett kedvező ajánlást. A CHMP megállapította, hogy a széles körű klinikai gyakorlat 28 éve alatt semmilyen biztonsági kérdés nem merült fel – az oltást megelőző és azt követő időszakban végzett elterjedt használatot követően –, és az olasz farmakovigilanciai adatbázis egyetlen olyan jelzés sem tartalmaz, amely az UMAN BIG-hez köthető feltételezett mellékhatásra utalna. A CHMP tudomásul vette továbbá azt a kötelezettségvállalást, hogy megfigyeléses vizsgálatot végeznek a hepatitis B vírust hordozó anyák újszülöttjein. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a hatásosság a kért javallatokban a benyújtott farmakokinetikai vizsgálat és a szakirodalmi adatok alapján igazolást nyert. A CHMP véleménye ezért az, hogy a készítmény haszon/kockázat mérlege kedvezőnek tekinthető, és a készítmény engedélyezhető.

A VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Mivel:

– a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott, forgalomba hozatal utáni biztonsági adatok elegendők az UMAN BIG kedvező biztonsági profiljának megállapításához,

– a CHMP úgy vélte, hogy az UMAN BIG hatásossági profilja az alkalmazási előírásban kért javallatok tekintetében kielégítő,

– a CHMP az UMAN BIG haszon/kockázat arányát kedvezőnek ítélte,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amelynek tekintetében az UMAN BIG-re vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegájékoztató a III. mellékletben említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.

III. sz. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat.