

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>ES / EEE</u>	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Austrija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Danija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	UMAN BIG	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Vokietija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	UMAN BIG	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Vengrija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	Umanbig 180 NE/ml	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Italija	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA		UMAN BIG	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Lenkija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	UMAN BIG	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Portugalija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	UMAN BIG	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml
Švedija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIJA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 TV/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis	180 TV/ml 540 TV/3ml

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

UMAN BIG MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

UMAN BIG yra plazmos imunoglobulinų (daugiausia IgG) preparatas, kurio sudėtyje yra ypač daug hepatito B viruso paviršiaus antigeno (HBsAg) antikūnų. UMAN BIG priklauso imuninių serumų ir specifinių žmogaus imunoglobulinų farmakologinei klasei. Preparatas skiriamas injekcijomis į raumenis. Jo sudėtyje būna 100–180 g/l plazmos baltymų, tarp jų ne mažiau kaip 90 proc. imunoglobulino G (IgG). Specifinių neutralizuojančių hepatito B (HB) viruso antikūnų koncentracija ne mažesnė nei 180 IU/ml. Preparatas injekcijoms į raumenis parduodamas jau nuo 1979 m. UMAN BIG gaminamas iš didelių kiekių sumaišytos žmogaus plazmos pagal bendrą patvirtintą gamybos procesą, užtikrinant Europos farmakopėjoje numatytus reikalavimus, kokybės kontrolę ir biologinio atsako pastovumą. Paraiška dėl UMAN BIG 180 IU/ml injekcijų tirpalo pateikta pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, remiantis referencinės valstybės narės (Italijos) 1979 m. birželio 2 d. sprendimu suteikta rinkodaros teise.

Prieštaraujanti valstybė narė Graikija iškėlė klausimą, kad egzistuoja galima reikšminga rizika visuomenės sveikatai, susijusi su farmakokinetikos tyrimu, suplanuotu siekiant patvirtinti pradinę paraišką. Tyrime dalyvavo kitokia populiacijos dalis negu ta, kuri iš tiesų vartos UMAN BIG. Nerimą kelia ir tai, kad tyrimo dozė skiriasi nuo dozavimo nurodymų preparato charakteristikų santraukoje. Graikijos nuomone, kepenų funkcijos pokyčiai dažniausiai nulemia vaistų farmakokinetikos pakitimus ir kad farmakokinetikos tyrimo dalyviams skiriama dozė yra daug didesnė negu rekomenduojama atitinkamose pagrindinėse aktualiose ir siūlomose preparato charakteristikų santraukose. Todėl tyrimo rezultatų negalima taikyti (ekstrapoliuoti) populiacijoje, kuriai bus skiriamas vaistas, o apsauginis HBs antikūnų lygis populiacijoje, kurioje vaistas bus vartojamas, lieka nežinomas. Taip pat nežinoma, ar dozė, rekomenduojama pagrindinėje preparato charakteristikų santraukoje, gali užtikrinti pakankamą antikūnų lygį, kad suaugusieji, hemodializuojamieji pacientai ir hepatito B nešiotojų motinų pagimdyti kūdikiai išvengtų susirgimų hepatitu B. Kol vyko referencinės valstybės narės procedūra, pareiškėjas buvo įpareigotas atlikti naujagimių, kurių motinos yra hepatito B viruso nešiotės, stebėjimo tyrimą. Tyrimo protokolas buvo išsiųstas referencinei valstybei narei ir visoms susijusioms valstybėms narėms.

Referencinė valstybė narė nusprendė, kad prieštaravimai išspręsti, tačiau prieštaraujanti susijusi valstybė narė vis tiek laikėsi nuomonės, kad preparatas (jo saugumas ir efektyvumas) kelia reikšmingą pavojų visuomenės sveikatai. Todėl klausimo svarstymas 2008 metų spalio mėn. buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). Komitetas atsižvelgė į referencinės valstybės narės ir prieštaraujančios susijusios valstybės narės pozicijas, priėmė klausimų sąrašą ir jį nusiuntė Kraujo preparatų darbo grupei (BPWP). Komitetas prašė darbo grupės pateikti savo nuomonę dėl dviejų specifinių klausimų, susijusių su šiuo preparatu, ir dėl bendrų su imunoglobulinais susijusių klausimų.

Kraujo preparatų darbo grupės ir CHMP ataskaitoje pateiktos nuomonės santrauka:

1. Ar pavienis farmakokinetikos tyrimas, atliktas kitokioje populiacijoje skiriant kitokias dozes, nei numatoma rinkodaros teisėje, yra pakankamas ir tinkamas pagrįsti imunoglobulinų efektyvumui visoms indikacijoms, numatomoms pagrindinėje Europos preparato charakteristikų santraukoje?

Pareiškėjas nurodė, kad vienintelis efektyvumo rodiklis tokios rūšies preparatams yra apsauginių HBs antikūnų kiekis plazmoje, nes pradėjus vakcinaciją preparato efektyvumo neįmanoma matuoti pagal naujų infekcijų atsiradimo dažnį. Pareiškėjas taip pat pridėjo keleto klinikinių tyrimų, atliktų pagal preparato charakteristikų santrauką nurodymus tinkamose populiacijose, bibliografinius duomenis, patvirtinančius, kad UMAN BIG efektyviai veikia nurodytų indikacijų atveju. Be to, pareiškėjas parodė, kad pradėjus vakcinaciją nebuvo galima atlikti jokių klinikinių tyrimų kitose nurodytose populiacijose, išskyrus naujagimius.

Pareiškėjas pateikė duomenis iš farmakokinetikos tyrimo KB-036, per kurį buvo tiriamos hepatito B

imunoglobulinų farmakokinetinės charakteristikos skiriant preparatą HBs antigeno neturintiems pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys (OLT pacientai). Tyrimu siekta įrodyti preparato efektyvumą. Tyrimas buvo atliktas kitokioje populiacijoje ir preparatas skirtas daug didesnėmis dozėmis, nei nurodyta pagrindinėje preparato charakteristikų santraukoje, nes pareiškėjas manė, jog indikacijų, dozavimo ir farmakokinetikos informacija pagrindinėje preparato charakteristikų santraukoje nėra nustatyta konkrečiam preparatui, o taikoma preparatams (tarp jų ir UMAN BIG), kurie atitinka atitinkamoje Europos farmakopėjos monografijoje nustatytus reikalavimus. Pareiškėjas pateikė bibliografinių duomenų, rodančių, kad UMAN BIG farmakokinetika toje populiacijoje, kurioje buvo atliekamas farmakokinetinis tyrimas, puikiai atspindi sveikų savanorių populiaciją. Todėl tyrimo KB 036 dalyvių priklausymas specifinei pacientų grupei nekeičia gautų rezultatų vertės. Literatūroje nurodoma, kad UMAN BIG farmakokinetinės charakteristikos panašios į kitų į raumenis leidžiamų hepatito B imunoglobulino preparatų.

Pareiškėjas pateikė išsamių publikuotų duomenų, kaip UMAN BIG naudojamas hepatito B profilaktikai naujagimiams, kuriuos pagimdė HBsAg nešiotojos, ir kaip efektyviai jis veikia šioje populiacijos grupėje. Italijoje tyrimuose (duomenys publikuoti 1983–2001 m.) dalyvavo ir UMAN BIG vartojo daugiau nei 1000 naujagimių. Dozavimas ir apsauginis slenkstis (10 mIU/ml) šiuose tyrimuose sutampa su nurodytais dabartinėse pagrindinėse ir siūlomose preparato charakteristikų santraukose. Surinkta pakankamai duomenų apie UMAN BIG saugumą ir farmakokinetiką naujagimiams, kai jis buvo skiriamas kaip užsikrėtimo HB virusu nuo infekuotų mamų profilaktikai. Yra patikimų įrodymų, kad UMAN BIG kartu su aktyvia imunizacija nuo HBV apsaugo naujagimius nuo užsikrėtimo HBV nuo HBe antikūno nešiotojų motinų. Pagaliau pareiškėjo cituojami straipsniai rodo, kad UMAN BIG apsaugo naujagimius, gimusius HBeAg infekuotoms motinoms, nuo tapimo lėtiniais HBsAg nešiojais.

Kraujo preparatų darbo grupė nustatė, kad UMAN BIG atitinka Europos farmakopėjos monografijoje (0722) aprašytus vaistus ir kad stabilių HBsAg/HBeAg neturinčių pacientų, kuriems buvo persodintos kepenys, tyrime jo farmakokinetika ir saugumo charakteristikos buvo tokios pat kaip ir visų imunoglobulinų. Buvo pasiekta ≥ 100 IU/ml antikūnų koncentracija. Be to, kartu buvo pateikti nuo rėmėjo nepriklausomų tyrimų duomenys, kai UMAN BIG buvo skiriamas hepatito B profilaktikai maždaug 1000 naujagimių, kurių mamos buvo HBsAg nešiotojos. Dozavimas ir apsauginis slenkstis atitiko dabartinę pagrindinę preparato charakteristikų santrauką. Remiantis bendra taisykle, galiojančia visiems imunoglobulinams, BPWP nustatė, kad pakanka atlikti vien tik farmakokinetikos tyrimą.

CHMP pabrėžė, kad UMAN BIG gaminamas iš didelių kiekių sumaišytos žmogaus plazmos taikant vieningą patikrintą gamybos procesą ir kad UMAN BIG tiksliai atitinka Europos farmakopėjos monografijas. Farmakokinetikos KB-036 tyrimas parodė, kad UMAN BIG HBsAg antikūnai išlaiko tokias pačias kinetikos charakteristikas, kaip ir natūralūs žmogaus antikūnai, kad gamybos procesas nepakeičia jų savybių ir molekulės struktūros, todėl biologinis atsakas nepasikeičia. HB antikūnų farmakokinetika, ypač jų pusamžis ir gebėjimas išlaikyti apsauginį antikūnų kiekio titrą, gali būti naudojami kaip pakankamai geri netiesioginiai efektyvumo rodikliai. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į išipareigojimą atlikti naujagimių, kurių motinos yra hepatito B viruso nešiotojos, stebėjimo tyrimą. Taigi CHMP nusprendė, kad šios išvados ir tai, kad preparato stiprumas atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus bei ilgalaikę preparato klinikinio naudojimo patirtis įrodo preparato efektyvumą pagal teikiamoje preparato charakteristikų santraukoje išvardytas indikacijas. Komitetas taip pat nusprendė, kad pakanka vien farmakokinetikos tyrimo rezultatų.

2. Ar jau parduodamo vaisto saugumo duomenų, surinktų vienoje ES šalyje, pakanka, kad būtų apibrėžtos preparato saugumo charakteristikos?

Pareiškėjas pateikė turimų jau parduodamo vaisto (ir UMAN BIG, ir IMMUNOHB) saugumo duomenų apžvalgą. IMMUNOHB yra lygiai tas pats preparatas, parduodamas kitu pavadinimu. Jo pakuotės dydžiai, koncentracija, gaminimo vietos ir gamybos procesas nesiskiria nuo UMAN BIG. Pareiškėjo pateikti duomenys rodo, kad pasaulyje jau parduota maždaug 143 381 160 TV IMMUNOHB vaisto ir maždaug 11695 680 TV UMAN BIG vaisto, skaičiuojant nuo 1995 metų birželio iki 2007 gruodžio mėn. Pareiškėjas taip pat nurodė ir vaisto poveikio duomenis: pacientams jau suleista apie 143 589 injekcijos. Per visą šį laikotarpį pareiškėjas negavo pranešimų apie

IMMUNOHB ir UMAN BIG sukeliamas nepageidaujamas reakcijas nei iš prižiūrinčių institucijų, nei iš gydytojų, vaistinėlių ar pacientų. Tokių duomenų taip pat nebuvo publikuota. Publikacijose apie imunoglobulinų injekcijas į raumenis nurodoma, kad paprastai tokie vaistai toleruojami patenkinamai ir yra saugūs. Tik kartais užregistruojama nežymių ar vidutinio sunkumo šalutinių reiškinių. Kartais pasireiškia pykinimas, vėmimas, hipotenzija, tachikardija, alerginės ar anafilaksinės reakcijos. Be to, vartojant hepatito B antikūnų imunoglobulinus teoriškai egzistuoja galimybė užsikrėsti infekcinėmis ligomis. Ji tik teorinė, šiuolaikinės žinios ir kokybės kontrolės procedūros užtikrina apsaugą.

Pareiškėjas nurodė, kad nėra naujai gautų duomenų apie preparato toleravimą, kurie leistų manyti, kad reikia pakeisti UMAN BIG saugumo charakteristikas. Pareiškėjo teigimu, pagal preparato savybes, saugumo duomenis ir visą turimą saugumo užtikrinimo sistemą jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių imtis nerekomenduojama.

Kraujo preparatų darbo grupės manymu, duomenų apie jau parduodamo vaisto saugumą, net jei jie buvo surinkti tik vienoje ES šalyje, pakanka, kad būtų galima tinkamai apibūdinti preparato saugumo charakteristikas, jei šiam tikslui naudojami duomenys yra kokybiški ir farmacinės priežiūros sistema veikia gerai.

CHMP pažymėjo, kad aktyvi farmakologinio budrumo sistema Italijoje veikia nuo 1975 metų ir griežta medicininių preparatų nepageidaujamų reakcijų kontrolė ten garantuota. Italijos farmakologinio budrumo duomenų bazėje nėra užregistruota nė vienos įtariamos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su UMAN BIG. Tai atitinka pareiškėjo nurodytą UMAN BIG saugumą. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pateiktų jau parduodamo vaisto saugumo duomenų, netgi jei jie buvo surinkti tik vienoje ES šalyje, pakanka preparato saugumo charakteristikoms apibrėžti.

3. Ar reikia pateikti neklinikinius preparato saugumo duomenis, kaip nurodoma pagrindinės žmogaus imunoglobulino, skirto vartoti intraveniniu būdu, preparato charakteristikų santraukos 5.3 skyriuje? Ir jei taip, kokius neklinikinius tyrimus reikia atlikti?

Kraujo preparatų darbo grupės manymu, ikiklinikinių tyrimų duomenys jokios naujos informacijos apie tikrąjį imunoglobulino saugumą nepateikia ir dažnai prireikia duomenų apie pagalbinės medžiagos. UMAN BIG preparato sudėtyje yra pagalbinės medžiagos glicino. Tai natūrali amino rūgštis, todėl ji neturėtų sukelti problemų.

CHMP manymu, remiantis tokios pačios sudėties UMAN BIG vartojimo 28 metų klinicine patirtimi, galima teigti, jog vaisto saugumas žmonėms yra gerai ištirtas. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu naujų ikiklinikinių tyrimų nereikia, pakanka plataus klinikinio naudojimo ir pagrindžiamųjų farmakologinio budrumo duomenų.

4. Ar BPWP nemano, kad būtina parengti specialų rekomendacinį dokumentą dėl iš plazmos gauto hepatito B imunoglobulinų klinikinių tyrimų ir jame išdėstyti reikalavimus, kaip planuoti klinikinius tyrimus ir kokius saugumo duomenis reikia surinkti planuojamoms indikacijoms pagrįsti?

BPWP mano, kad toks rekomendacinis dokumentas dabartinėms paraiškoms nereikalingas. Tačiau kompleksinės rekomendacijos apie tai, kokie duomenys reikalingi specifinių imunoglobulinų (nuo hepatito B, vėjaraupių, stabligės, erkinio encefalito ir pasiutligės) indikacijoms pagrįsti, reikalingos, nes dabar egzistuoja tik pagrindinė preparato charakteristikų santrauka.

CHMP visiškai palaiko kompleksinių rekomendacijų dėl specifinių imunoglobulinų sukūrimo idėją, nes taip būtų suderinti reikalavimai rinkodaros teisei gauti.

Išvada: CHMP paprašė Kraujo preparatų darbo grupės patarimo diskusijoje kilusiais klausimais. Buvo gauta teigiama rekomendacija dėl UMAN BIG, kurią Kraujo preparatų darbo grupė pateikė 2008 metų lapkričio 27 dienos ataskaitoje. CHMP pažymėjo, kad per 28 klinikinės praktikos metus nekilo jokių saugumo problemų, susijusių su UMAN BIG vartojimu: vaistas plačiai naudotas prieš pradedant

vakcinaciją ir vėliau, o Italijos farmakologinio budrumo duomenų bazėje nėra nė vieno pranešimo apie UMAN BIG sukeltas nepageidaujamas reakcijas. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į išipareigojimą atlikti naujagimių, kurių motinos yra hepatito B viruso nešiotojos, stebėjimo tyrimą. CHMP nusprendė, kad preparato efektyvumas numatytų indikacijų atveju yra patikimai įrodytas farmakokinetikos tyrimu ir literatūros duomenimis. Taigi CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas ir kad preparatas turėtų būti patvirtintas.

NUOMONĖS PAGRINDIMAS

Kadangi

- CHMP nuomone, pateiktų jau parduodamo vaisto saugumo duomenų pakanka, kad būtų nustatytos teigiamos UMAN BIG saugumo charakteristikos,
- CHMP nuomone, UMAN BIG efektyvumas paraiškoje numatytų indikacijų atveju yra pakankamas,
- CHMP nuomone, UMAN BIG naudos ir rizikos santykis yra teigiamas,

CHMP rekomendavo suteikti UMAN BIG rinkodaros teisę, kurios preparatų charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis lieka tokie patys, kaip buvo nustatyta Koordinacinės grupės procedūroje ir nurodyta III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti lankstinuko apie produkto savybes, žymėjimą ir pakuotę santrauka yra paskutinė versija, sudaryta Koordinacijos grupės procedūros metu.