

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

***Cymevene i.v.* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi** (skatīt I pielikumu)

2014. gada 15. septembrī Eiropas Komisija visu reģistrācijas apliecības īpašnieku vārdā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai pārvērtēšanas procedūru, lai valsts līmenī saskaņotu zāļu *Cymevene i.v.* un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju, kuru reģistrācijas apliecības īpašnieks ir „F. Hoffman — La Roche Ltd”. Pārvērtēšanas procedūra tika uzsākta 2014. gada decembra sanāksmē.

Cymevene i.v. pirmo reizi tika apstiprinātas 1988. gada 15. jūnijā Apvienotajā Karalistē, kas iezīmē to starptautisko dzimšanas datumu (*IBD — International Birth Date*). Valstu apstiprinājums tika saņemts no lielākās daļas Eiropas valstu. *Cymevene i.v.* ir apstiprinātas visās ES dalībvalstīs, izņemot Latviju, Maltu un Slovēniju.

Cymevene i.v. satur ganciklovīru — 2'-dezoksiguanozīna sintētisko analogu, kas kavē herpes vīrusa replikāciju. Paaugstināta riska grupas cilvēka vīrusi ir cilvēka citomegalovīruss (*HCMV*), *Herpes simplex* vīruss -1 (*HSV-1* un *HSV-2*), cilvēka herpes vīruss -6, -7 un -8 (*HHV-6*, *HHV-7*, *HHV-8*), Epšteina-Barras vīruss (*EBV*), *Varicella-zoster* vīruss (*VZV*) un B hepatīta vīruss.

Cymevene i.v. ievada parenterāli intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā. Zāles ir pieejamas 10 ml flakonos pulvera veidā koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai. Vienīgais pieejamais zāļu stiprums ir 500 mg.

Zāļu apraksts

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza dokumentus, lai pamatotu *CMV* slimības ārstēšanas indikācijas un profilaksi.

Pieaugušo pacientu ārstēšanas nolūkā reģistrācijas apliecības īpašnieks veica pētījumu, kurā iesaistīja *AIDS* pacientus. Laika posmā no 1986. līdz 1996. gadam *AIDS* pacientiem tika veikti 10 klīniskie pētījumi. Lielākā daļa šo pētījumu bija atklāti kontrolēti pētījumi. Vairumā pētījumu tika novērtēta ganciklovīra efektivitāte 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg intravenozi divreiz dienā devās, ko lieto 2 nedēļas (indukcijas terapijā) un pēc tam 5 mg/kg vai 6 mg/kg uzturošās devās *CMV* retinīta ārstēšanā *AIDS* pacientiem. Šo pētījumu rezultāti uzrādīja labvēlīgu ietekmi slimības progresēšanas palēnināšanā, *CMV* infekciju recidīvu un slimības sastopamības samazināšanā.

Pamatnostādnēs ieteikta *CMV* slimības ārstēšana cilmes šūnu transplantāta (*SCT*) un orgānu transplantāta (*SOT*) recipientam, un datus, kas pamato ierosināto indikāciju, var iegūt no zinātniskajām publikācijām.

Nav reģistrācijas apliecības īpašnieku sponsorētu pētījumu par *CMV* ārstēšanu cilmes šūnu transplantāta recipientiem. Vairākās klīniskās ārstēšanas pamatnostādnēs sniegti ieteikumi par atbilstošu *CMV* slimības ārstēšanu un profilaksi cilmes šūnu transplantāta recipientiem. Tika veikts viens nesistemātisks pārskats par *CMV* slimību diagnostiku, profilaksi un ārstēšanu asinsrades cilmes šūnu transplantāta (*HSCT*) recipientiem. Pārskatā par allogēno *HSCT* recipientiem secināts, ka *CMV* slimība jāārstē ar pretvīrusu līdzekļiem, piemēram, ganciklovīra vai foscarneta 2-3 nedēļu indukcijas terapiju, kurai seko 3-4 nedēļu uzturošā terapija.

Nav reģistrācijas apliecības īpašnieku sponsorētu pētījumu par CMV ārstēšanu onkoloģijas pacientiem. Allogēno cilmes šūnu transplantāta recipientiem un pacientiem, kas saņem alemtuzumaba terapiju CMV profilaksei ārstēšanas pamatnostādnēs¹ iesaka lietot ganciklovīru.

Nav reģistrācijas apliecības īpašnieku sponsorētu pētījumu par CMV ārstēšanu cilmes šūnu transplantāta recipientiem, taču dažādās klīniskās ārstēšanas pamatnostādnēs sniegti ieteikumi par atbilstošu CMV slimības ārstēšanu un profilaksi šiem pacientiem.

CMV slimības profilaksei ganciklovīrs tiek indicēts tikai transplantātu recipientiem un pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju (pretvēža zāles). Klīniskajos pētījumos tika iekļauti tikai pacienti ar hematoloģisku ļaundabīgu audzēju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks norāda, ka citiem onkoloģijas pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju, nav regulāri jāsaņem CMV slimības profilakse, savukārt dažiem paaugstinātas riska grupas pacientiem, piemēram, pacientiem no Āzijas valstīm, jo īpaši tiem pacientiem, kuri saņem rituksimabu vai ķīmijterapiju *Hiper-CVAD* režīmā, var novērot uzlabošanos.

AIDS pacientiem CMV slimības profilakse vairs netiek ieteikta, jo augsti aktīvā antiretrovirālā terapija (*HAART*) *AIDS* pacientiem jau ir samazinājusi CMV slimības risku. Pirms *HAART* uzsākšanas aptuveni 30 % pacientu ar *AIDS* bija CMV retinīts, kā rezultātā bija nepieciešama CMV profilakse.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nav veicis nevienu oficiālu pētījumu pediatrijas pacientu grupā. Mainītā terapeitiskā indikācija (un devas) pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir balstīta uz ārstēšanas pamatnostādnēm un ganciklovīra pētījumiem, ko nav sponsorējis uzņēmums². Iekļaušanas kritēriji ganciklovīra pētījumos attiecībā uz atbilstīgo pacientu vecumu ir atšķirīgi. Daži pētījumi tiek veikti galvenokārt pieaugušajiem, taču tajos tiek iesaistīti arī bērni. Lai gan dati nav pietiekami, *CHMP* skatījumā ieguvumu un riska secinājumus un devu var ekstrapolēt uz pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ņemot vērā ļoti smagas izpausmes slimības raksturu, kādam indicētas šīs zāles.

Pašreizējās autoritatīvās ārstēšanas pamatnostādnēs pediatrijas orgānu transplantātu recipientiem un *AIDS/HIV* pacientiem iesaka ganciklovīra lietošanu. Ganciklovīra lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem gadiem nav pierādīta. Turpmāk par šo pacientu grupu būs jāsniedz papildu dati atbilstošas regulatīvās procedūras kārtībā.

CHMP, izvērtējot visus šobrīd pieejamos datus, secināja, ka saskaņotajā terapeitiskajā indikācijā zālēm *Cymevene i.v.* ir jāveic šādi grozījumi:

„Cymevene indicētas pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma:

- *citomegalovīrusa (CMV) slimības ārstēšanai pacientiem ar pavājinātu imunitāti;*
- *CMV slimības profilaksei pacientiem ar zāļu izraisītu imūnsupresiju (piemēram, pēc orgānu transplantācijas vai vēža ķīmijterapijas).*

Jāievēro oficiālie norādījumi par pretvīrusu līdzekļu atbilstošu lietošanu.”

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Katrai indikācijai reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja saskaņotu informāciju par devu lietošanu, t.i., standarta devu CMV slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar normālu nieru darbību un standarta devu CMV slimības profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar normālu nieru darbību, lietojot profilakses vai profilaktiskas terapijas gadījumā.

Sniegti īpaši norādījumi par devām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, gados vecākiem un pediatrijas grupas pacientiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteicamo devu ierosinājumi atbilst

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

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children. 2013 [cited April 2014].

indikācijām. *Cymevene* indicētas lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Lai pamatotu tādas pašas devas lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem *CMV* slimības ārstēšanai un profilaksei, ir veikti klīniskie pētījumi, iesniegti farmakodinamikas dati un norādītas ārstēšanas pamatnostādnes.

Cymevene ievada tikai parenterāli intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā. Ievadot zāles intramuskulāri vai subkutāni, augstais ganciklovīra pH var izraisīt nopietnu audu kairinājumu, un straujas intravenozas zāļu ievadīšanas gadījumā var pastiprināties toksiskā iedarbība. Sniegta informācija par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā attiecībā uz *Cymevene* ievadīšanu intravenozas infūzijas veidā ilgāk par 1 stundu un apdraudējumiem saistībā ar citiem ievadīšanas veidiem un ievadīšanas ātrumu. Turklāt tika saskaņots apraksta formulējums attiecībā uz piesardzības pasākumiem par zāļu sagatavošanu lietošanai.

4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

Būtisku atšķirību starp esošo formulējumu dažādos zāļu aprakstos dalībvalstīm nebija. Šajā apakšpunktā kā pēdējās tika norādītas divas kontrindikācijas attiecībā uz savstarpēju paaugstinātu jutību un barošanu ar krūti.

4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Atsevišķās dalībvalstīs bija atšķirīga informācija par grūtniecību un barošanu ar krūti. *CHMP* vienojās par kopīgu formulējumu.

Ganciklovīra lietošanas drošums grūtniecēm nav noteikts. Tomēr ganciklovīrs viegli izdalās cauri cilvēka placentai. Pētījumos ar dzīvniekiem tika uzrādīta ganciklovīra ietekme uz reproduktīvo toksicitāti un teratogenitāti. Tāpēc ganciklovīru nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien klīniskas vajadzības pēc sievietes ārstēšanas neatsver potenciālo teratogēna risku auglim.

Nav zināms, vai ganciklovīrs izdalās mātes pienā, tomēr iespēju, ka ganciklovīrs var izdalīties mātes pienā un radīt nopietnas blakusparādības ar krūti zīdāmam bērnam, nevar izslēgt. Tāpēc ganciklovīra lietošanas laikā jāpārtrauc barošana ar krūti.

4.8. apakšpunkts. Blakusparādības

Valganciklovīra pētījumi ar bērniem uzrādīja būtiskus drošības un efektivitātes datus attiecībā uz ganciklovīra lietošanas drošību un efektivitāti (valganciklovīra, kas ir ganciklovīra priekštecis, klīniskā lietošana ir apstiprināta ES pediatrijas *SOT* recipientiem *CMV* slimības profilaksei). Šie drošības informācijas papildinājumi tika uzskatīti par būtiskiem un tos apstiprināja *CHMP*.

Marķējums

Šīs procedūras laikā tika izskatīts zāļu marķējums un ieviestas izmaiņas, lai to galvenokārt pielāgotu *QRD* veidnei.

Lietošanas instrukcija

Atbilstoši visām izmaiņām zāļu aprakstā veica arī grozījumus lietošanas instrukcijā (LI). *CHMP* apstiprināja lietošanas instrukcijas galīgo tekstu.

KVALITĀTE — 3. MODULIS

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza priekšlikumu par kvalitātes moduļa saskaņošanu.

Pamatojoties uz datu pārskatu, CHMP apstiprināja saskaņoto 3. moduli.

Reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Visbeidzot, ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinājumus un atbilžu vērtējumus un turpmākās apspriedes Komitejā, CHMP apstiprināja saskaņotus zāļu informācijas dokumentus *Cymevene i.v.* un sinonīmisko nosaukumu zālēm.

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārvērtēšanu;
- pārvērtēšanas mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju, apliecības īpašnieka izstrādātā, pamatojoties uz apspriedēm Komitejā;

CHMP uzskatīja, ka *Cymevene i.v.* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga. CHMP pieņēma pozitīvu atzinumu, iesakot veikt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas, *Cymevene i.v.* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju iekļaujot CHMP atzinuma III pielikumā.