

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),
<LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais</u> <u>nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs</u> <u>(koncentrācija)</u>
Austrija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Dānija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	UMAN BIG	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Vācija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	UMAN BIG	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Ungārija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	Umanbig 180 NE/ml	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Itālija	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA		UMAN BIG	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Polija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	UMAN BIG	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Portugāle		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	UMAN BIG	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml
Zviedrija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITĀLIJA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 SV/ml	šķīdums injekcijai	Intramuskulārai lietošanai	180 SV/ml 540 SV/3ml

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

UMAN BIG ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

UMAN BIG ir no plazmas iegūts imūnglobulīnu (galvenokārt IgG) zāļu preparāts ar īpaši lielu antivielu saturu pret B hepatīta vīrusa membrānu antigēnu (HBsAg). UMAN BIG ietilpst imūnserumu un cilvēka specifisko imūnglobulīnu farmakoloģisko līdzekļu grupā intramuskulārai ievadīšanai un satur 100-180 g/l plazmas proteīnu, no kuriem vismaz 90% ir imūnglobulīns G (IgG). Koncentrācijā, kas nav zemāka par 180 SV/ml, ir specifiskas neitralizējošas antivielas pret B hepatītu. Intramuskulārai lietošanai tās tiek laistas tirgū kopš 1979. gada. Zāles UMAN BIG tiek ražotas no lieliem cilvēka plazmas apjomiem vienotā un apstiprinātā ražošanas procesā saskaņā ar Eiropas farmakopejas prasībām un nodrošinot kvalitātes rādītāju atkārtojamību, tādējādi garantējot bioloģiskās reakcijas atbilstību. UMAN BIG 180 SV/ml injekciju šķīduma iesniegums tika iesniegts savstarpējās atzīšanas procesa ietvaros, pamatojoties uz reģistrācijas apliecību, kuru 1979. gada 2. jūnijā izsniegusi atsauces dalībvalsts (Itālija).

Grieķija, dalībvalsts, kas iebilda, izteica bažas par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai saistībā ar iesniegtā farmakokinētiskā pētījuma modeli, kas bija paredzēts kā atbalsts sākotnējam iesniegumam, jo farmakokinētiskajā pētījumā iekļautie cilvēki pārstāvēja pacientu populāciju, kas atšķīrās no tās, kurai bija paredzētas UMAN BIG, turklāt ievadītā deva atšķīrās no zāļu aprakstā norādītās devas. Grieķija uzskatīja, ka aknu funkcijas izmaiņas ir izplatīts zāļu farmakokinētikas izmaiņu iemesls un ka farmakokinētiskajā pētījumā lietotā deva bija daudz augstāka par attiecīgajā zāļu pamataprakstā un ierosinātajā zāļu aprakstā ieteicamo. Tādējādi pētījuma rezultātus nevar attiecināt uz populāciju, kurai zāles paredzētas, rezultātā aizsargājošais antivielu līmenis pret B hepatītu populācijā, kurai zāles paredzētas, nav zināms, nav zināms arī tas, vai zāļu pamataprakstā ieteicamā deva varētu nodrošināt atbilstošu antivielu līmeni, lai novērstu B hepatītu pieaugušajiem un hemodialīzes pacientiem, kā arī jaundzimušajiem, kuru mātēm ir B hepatīta vīruss. Atsauces dalībvalstij procesa laikā iesniedzējs apsolīja veikt zāļu lietošanas novērojuma pētījumu par jaundzimušajiem, kuru mātēm ir B hepatīta vīruss. Pētījuma protokols tika iesniegts atsauces dalībvalstij un visām ieinteresētajām dalībvalstīm.

Lai gan atsauces dalībvalsts secināja, ka izteiktie iebildumi ir novērsti, ieinteresētā dalībvalsts, kas iebilda, joprojām uzskatīja, ka pastāv potenciāls nopietns risks sabiedrības veselībai attiecībā uz šo zāļu drošumu un iedarbīgumu. Tāpēc 2008. gada oktobrī šo procedūru nodeva pārskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP). Pārskatīšanas gaitā CHMP atzīmēja atsauces dalībvalsts un ieinteresētās dalībvalsts, kas iebilda, nostāju un nolēma pieņemt jautājumu sarakstu, kas tika adresēts Asins un plazmas produktu darba grupai (BPWP), lai varētu saņemt darba grupas viedokli gan par specifiskajiem jautājumiem saistībā ar šīm zālēm, gan par jautājumiem saistībā ar imūnglobulīniem kopumā.

Kopsavilkums par BPWP pārskatu un CHMP viedokli.

1. Vai viens farmakokinētiskais pētījums, kas veikts tādā populācijā un ar tādu devu shēmu, kas atšķiras no reģistrācijas apliecībā paredzētajiem, ir atbilstīgs un pietiekams, lai atbalstītu iedarbīgumu visām indikācijām, kas paredzētas Eiropas zāļu pamataprakstā imūnglobulīniem, neveicot specifisku klīnisku iedarbīguma izmēģinājumu?

Iesniedzējs norādīja, ka vienīgais nozīmīgais iedarbīguma mērs šīm zāļu veidam ir aizsargājošs antivielu līmenis pret B hepatītu plazmā, jo pēc vakcīnas ievadīšanas vairs nav iespējams novērtēt zāļu iedarbību, balstoties uz jaunu infekciju sastopamību. Turklāt iesniedzējs iesniedza literatūras datus par vairākiem klīniskiem pētījumiem populācijās, kas atbilst populācijām, kas norādītas zāļu aprakstā, un apstiprina UMAN BIG iedarbīgumu norādītajām indikācijām. Iesniedzējs arī pierādīja, ka pēc vakcīnas ievadīšanas.

nav iespējams veikt jebkādu klīnisku pētījumu nevienā no indikācijās norādītajām populācijām, izņemot jaundzimušos.

Zāļu iedarbīguma atbalstam iesniedzējs iesniedza datus no KB-036 farmakokinētiskā pētījuma, kurā ir novērtēts B hepatīta imūnglobulīnu farmakokinētiskais profils HBs Ag negatīviem pacientiem, kuriem

ir veikta aknu transplantācija (*OLT* (aknu transplantācijas saraksta) pacienti). Pētījums tika veikts dažādās populācijās un ar daudz lielāku devu, nekā norādīts attiecīgajā zāļu pamataprakstā, jo iesniedzējs uzskatīja, ka zāļu pamataprakstā norādītā informācija par indikācijām, devām un farmakokinētiku neattiecas uz konkrētām zālēm, drīzāk uz zālēm, kas atbilst attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, piemēram, *UMAN BIG*. Iesniedzējs iesniedza bibliogrāfiskos datus, kas parāda, ka *UMAN BIG* farmakokinētika populācijā, kurā veica farmakokinētiskais pētījums, ir salīdzināma ar farmakokinētiku veselīgiem brīvprātīgajiem. Tāpēc KB 036 pētījuma pacientu grupa, lai gan tā pārstāv noteiktu pacientu apakšgrupu, neietekmēja iegūtos rezultātus. Literatūras atsauces ir arī norādīts, ka *UMAN BIG* farmakokinētiskais profils ir salīdzināms ar citu intramuskulāriem B hepatīta imūnglobulīna zāļu profilu.

Iesniedzējs norādīja uz plašiem publicētiem datiem par *UMAN BIG* lietošanu B hepatīta profilaksei jaundzimušajiem, kuru mātēm ir HBs Ag, parādot tā iedarbību šajā konkrētajā populācijā. Vairāk nekā 1000 pētījumos (publikācijas no 1983. gada līdz 2001. gadam) iesaistīto Itālijas jaundzimušo saņēma *UMAN BIG*, un devu shēmas un aizsargājošais sliekšnis (10 mSV/ml) ir saskaņā ar pašreizējā zāļu pamatapraksta un ierosinātā zāļu apraksta noteikumiem. Ir pieejams pietiekams datu apjoms attiecībā uz *UMAN BIG* drošumu un farmakokinētiku jaundzimušajiem, kuriem zāles ir ievadītas, lai varētu novērst B hepatīta vīrusa pāreju no mātēm, kas inficētas ar HBs Ag. Ir pieejams arī pārliecinošs pierādījums par to, ka *UMAN BIG* kopā ar aktīvo anti-HBV imunizāciju novērsa B hepatīta vīrusa pāreju uz jaundzimušo no mātes ar anti-HBe+. Rezultātā dokumentos, uz kuriem iesniedzējs atsaucas, bija norādīts, ka *UMAN BIG* novērsa to, ka jaundzimušie kļūst par hroniskiem HBs Ag nēsātājiem no mātēm, kuras bija inficētas ar HBe Ag.

BPWP uzskatīja, ka zāles *UMAN BIG* ir saskaņā ar Eiropas farmakopejas monogrāfiju (0722), un pētījumā ar stabilizētiem HBs Ag/HBe Ag negatīviem pacientiem pēc aknu transplantācijas ir uzrādījušas farmakokinētikas un drošuma profilu imūnglobulīniem paredzētajās robežās. Tika sasniegts ≥ 100 SV/ml antivielu līmenis. Turklāt tika iesniegti publicēti dati no ne sponsoru veiktiem pētījumiem, kuros zāles *UMAN BIG* B tika lietotas hepatīta profilaksei apmēram 1000 jaundzimušajiem, kuru mātēm bija HBs Ag. Devu shēmas aizsargājošais sliekšnis bija saskaņā ar pašreizējo zāļu pamataprakstu. Balstoties uz visiem imūnglobulīniem piemēroto „principa pierādīšanu”, *BPWP* uzskatīja, ka viena farmakokinētiskā pētījuma iesniegšana ir pieņemama.

CHMP atzīmēja, ka zāles *UMAN BIG* tiek ražotas no lieliem cilvēku plazmas apjomiem vienotā un apstiprinātā ražošanas procesā un *UMAN BIG* atbilstība Eiropas farmakopejas prasībām ir pietiekami pamatota. KB-036 farmakokinētiskajā pētījumā ir parādīts, ka anti-HBs Ag antivielas zālēs *UMAN BIG* saglabā dabisko antivielu kinētisko profilu un ka viss ražošanas process neietekmē to īpašības vai imūnglobulīna molekulas viengabalainību, un tādējādi neizmaina bioloģisko reakciju. Farmakokinētikas rādītājus, it īpaši anti-HB antivielu pussabrukšanas un aizsargājošo antivielu līmeņa titra saglabāšanas ziņā, var uzskatīt par pieņemamu iedarbīguma aizstājējradītāju. *CHMP* atzīmēja arī apņemšanos veikt novērojuma pētījumu par jaundzimušajiem, kuru mātēm ir B hepatīta vīruss. Tāpēc *CHMP* uzskatīja, ka šie rezultāti kopā ar atbilstību Eiropas farmakopejas prasībām attiecībā uz iedarbīgumu un ilgstošu klīniskās lietošanas pieredzi atbalsta zāļu iedarbīgumu un zāļu aprakstā minētās indikācijas, un uzskatīja, ka viena farmakokinētiskā pētījuma iesniegšana ir pieņemama.

2. Vai tikai vienā Eiropas Savienības valstī iegūtie drošuma dati pēc zāļu laišanas tirgū ir atbilstoši zāļu drošuma profila noteikšanai?

Iesniedzējs uzrādīja pieejamo pēc zāļu laišanas tirgū datu kopsavilkumu gan zālēm *UMAN BIG*, gan *IMMUNOHBs* (atšķirīgs zīmola nosaukums, bet identiskas zāles ar tādiem pašiem iepakojuma izmēriem un koncentrāciju, kuras ražo tajās pašās ražotnēs, izmantojot to pašu ražošanas procesu), norādot, ka apmēram 143 381 160 starptautiskas vienības *IMMUNOHBs* un apmēram 11 695 680 starptautiskas vienības *UMAN BIG* ir pārdotas visā pasaulē no 2007. gada jūnija līdz decembrim. Iesniedzējs norādīja arī datus par pakļaušanu iedarbībai, norādot, ka kopumā pacientiem ievadītas aptuveni 143 589 injekcijas. Šī perioda laikā iesniedzējs nav saņēmis ziņojumus par jebkādam nevēlamām blakusparādībām no literatūras avotiem vai reglamentējošām iestādēm, ārstiem, farmaceitiem vai pacientiem saistībā ar zālēm *IMMUNOHBs* un *UMAN BIG*. Kopumā literatūras dati par specifiskiem imūnglobulīniem intramuskulārai ievadei liecina par apmierinošu panesamības un

drošuma profilu pat tad, ja ir novērotas viegli līdz vidēji izteiktas nevēlamas blakusparādības. Turklāt ir ziņojumi par atsevišķiem sliktas dūšas, vemšanas, pazemināta asinsspiediena, tahikardijas, alerģisku un anafilaktisku reakciju gadījumiem. Potenciālais risks saistībā ar infekcijas pārnēsāšanu, veicot anti B hepatīta imūnglobulīnu ievadi, ir tikai teorētisks, pateicoties jaunākajām zināšanām un kvalitātes kontroles procedūrām.

Iesniedzējs secināja, ka nav pieejama jauna informācija par panesamību, lai varētu ieteikt *UMAN BIG* drošuma profila izmaiņas. Iesniedzējs uzskatīja, ka zāļu raksturojums, pieejamie drošuma dati un piemērotā vispārējā drošības sistēma nav par pamatu papildu riska mazināšanas darbībām.

BPWP uzskatīja, ka tikai vienā Eiropas Savienības valstī pēc zāļu laišanas tirgū iegūtie drošuma dati var būt pietiekami zāļu drošuma profila noteikšanai, ja datu kvalitāte un farmakovigilances sistēma ir pietiekama.

CHMP atzīmēja, ka aktīva farmakovigilances sistēma darbojas Itālijā kopš 1975. gada, garantējot ar zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību stingru kontroli, un Itālijas farmakovigilances datu bāzē nav neviena ziņojuma par iespējamu nevēlamu reakciju saistībā ar *UMAN BIG*, kas ir saskaņā ar iesniedzēja paziņojumu par *UMAN BIG* drošumu. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie drošuma dati pēc zāļu laišanas tirgū ir atbilstīgi zāļu drošuma profila novērtēšanai pat tad, ja šādi dati iegūti tikai vienā ES dalībvalstī.

3. Vai ir jāiesniedz šo zāļu neklīniskie specifiskie drošuma dati saskaņā ar cilvēka imūnglobulīna IV ievadīšanai zāļu pamatapraksta 5.3. apakšpunktu? Un, ja tie ir jāiesniedz, kādi neklīniskie pētījumi jāveic?

BPWP uzskatīja, ka dati no pirmsklīniskajiem pētījumiem nesniedz papildinformāciju saistībā ar konkrēto imūnglobulīnu, un bieži vien ir vajadzīgi dati par palīgvielām. *UMAN BIG* sastāvā palīgviela ir dabiska aminoskābe glicīns, tādējādi paredzams, ka netiks izraisītas nekādas problēmas.

CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz 28 gadu ilgu klīnisko pieredzi ar esošo *UMAN BIG* sastāvu, to drošums cilvēkiem uzskatāms par pietiekami novērtētu. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka jauns pirmsklīniskais pētījums šajā brīdī nebūtu pamatots, balstoties uz plašo klīnisko pielietošanu un attiecīgajiem farmakovigilances datiem.

4. Vai *BPWP* uzskata par nepieciešamu izstrādāt īpašas vadlīnijas par B hepatīta imūnglobulīnu, kas iegūti no cilvēka plazmas, klīniskajiem pētījumiem, lai izvirzītu prasības, īpaši attiecībā uz klīnisko pētījumu modeli un nepieciešamajiem drošuma datiem norādītajām indikācijām?

BPWP atzīmēja, ka vadlīnijas nebūs noderīgas attiecībā uz pašreiz izskatāmajiem iesniegumiem, bet noderīgas būtu vienotas vadlīnijas par datiem, kas paredzami iesniegumiem attiecībā uz specifiskiem imūnglobulīniem pret B hepatītu, vējbakām, tetānusu, ērcu encefalītu un trakumsērgu, kuriem pašlaik ir pieejams tikai zāļu pamatapraksts.

CHMP pilnībā atbalsta vienotu vadlīniju izstrādi par specifiskiem imūnglobulīniem, lai saskaņotu prasības par reģistrācijas apliecības izsniegšanu.

Nobeigumā *CHMP* lūdza padomu asins un plazmas produktu darba grupai par četriem zinātniskajai apspriešanai ierosinātajiem jautājumiem un atzīmēja, ka 2008. gada 27. novembra datētajā ziņojumā *BPWP* izteica pozitīvu ieteikumu par *UMAN BIG*. *CHMP* atzīmēja, ka 28 gadu plašajā klīniskajā praksē nav izteiktas bažas par drošumu pēc zāļu plašas pielietošanas pirms vakcināciju posma un pēc tā, kā arī to, ka Itālijas farmakovigilances datu bāzē nav neviena ziņojuma par iespējamu nevēlamu reakciju saistībā ar *UMAN BIG*. Turklāt *CHMP* atzīmēja apņemšanos veikt novērojuma pētījumu par jaundzimušajiem, kuru mātēm ir B hepatīta vīruss. *CHMP* uzskatīja, ka iedarbīgums pieprasītajām indikācijām ir pierādīts, balstoties uz iesniegto farmakokinētisko pētījumu un literatūras datiem. Tādēļ *CHMP* secināja, ka zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga un ka zāles ir apstiprināmas.

VIEDOKĻA PAMATOJUMS

Tā kā

- *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie dati par zāļu drošumu pēc to laišanas tirgū ir pietiekami, lai pamatotu pozitīvu zāļu *UMAN BIG* drošuma profilu,
- *CHMP* uzskatīja, ka zāļu *UMAN BIG* iedarbīguma profils ir apmierinošs zāļu aprakstā minētajām indikācijām,
- *CHMP* uzskatīja, ka *UMAN BIG* ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecības, kuru zāļu apraksti, marķējums un lietošanas instrukcijas paliek spēkā saskaņā ar galīgām versijām, par kurām panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūras gaitā, kā minēts zāļu *UMAN BIG* III pielikumā.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Produkta raksturojuma, marķējuma un iesaiņojuma brošūras galīgais un apstiprinātais variants tika pieņemts darba grupas apspriedes laikā.