

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA (GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI),
QAWWA (QAWWIET) TAL-PRODOTT(I) MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-
APPLIKANT(I), ID-DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
L-Awstrija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
Id-Danimarka		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
Il-Ġermanja		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
L-Ungerija		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	Umanbig 180 NE/ml	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
L-Italja	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA		UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
Malta		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
Il-Polonja		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml
Il-Portugall		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALJA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol- muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvinat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
L-Isvezja		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml Soluzzjoni għall-injezzjoni	180 UI/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Użu għal ġol-muskoli	180 UI/ml 540UI/3ml

ANNESS II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' UMAN BIG

UMAN BIG huwa preparat mediċinali ta' immunoglobulini (prinċipalment IgG) derivat mill-plażma b'kontenut speċifikament għoli ta' antikorpi kontra l-antiġene ta' superficje tal-virus tal-epatite B (HBsAg). UMAN BIG jappartjeni għall-klassi farmakoloġika ta' sera immuni u ta' immunoglobulini speċifiċi umani għal għoti ġol-muskoli u fih 100-180 g/l ta' proteini tal-plażma b'għallinqas 90% minnhom jirrappreżentaw Immunoglobulina G (IgG). Antikorpi newtralizzaturi speċifiċi kontra l-virus tal-epatite B huma preżenti f'konċentrazzjoni ta' mhux inqas minn 180 IU/ml. Il-prodott ilu fis-suq mill-1979, għal użu ġol-muskoli. UMAN BIG huwa prodott minn ġabriet kbar ta' plażma umana, permezz ta' proċess industrijali kkonsolidat u konvalidat li jiżgura l-konformità mar-rekwiżiti tal-Farmakopea Ewropea kif ukoll ir-riproduċibilità tal-karatteristiċi tal-kwalità, għaldaqstant il-konsistenza tar-rispons bijoloġiku. L-applikazzjoni għal UMAN BIG 180 IU/ml soluzzjoni injettabbli ppreżentata permezz tal-Proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku, fuq il-bażi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u nġatat mill-RMS (Italja) nhar it-2 ta' Ġunju 1979.

Il-Greċja, l-Istat Membru li oġġezzjona, qajjem riskju potenzjalment gravi għas-saħħa pubblika relatat mal-mod kif inhu mfassal l-istudju farmakokinetiku ppreżentat sabiex jappoġġja l-applikazzjoni inizjali, billi l-popolazzjoni rekłutata fl-istudju farmakokinetiku tirrappreżenta popolazzjoni ta' pazjenti differenti mill-popolazzjoni intenzjonata għall-użu ta' UMAN BIG u minhabba li d-dożaġġ mogħti kien differenti mill-pożoloġija indikata fl-SPC. Il-Greċja kkunsidrat li bidla fil-funzjoni epatika hija kawża komuni ta' alterazzjonijiet tal-karatteristiċi farmakokinetiċi tal-mediċini u li d-dożaġġ fl-istudju farmakokinetiku kien hafna oghla minn dak rakkomandat mill-SPC ewlieni rilevanti u mill-SPC propost. Għalhekk ir-riżultati tal-istudju ma jistghux jiġu estrapolati għall-popolazzjoni intenzjonata biex tużaha u konsegwentement, il-livell tal-anti-HBs protettivi fil-popolazzjoni intenzjonata biex tużaha mhux magħruf u lanqas ma hu magħruf jekk id-doża rakkomandata fl-SPC ewlieni tistax tiggarrantixxi livell xieraq ta' antikorpi biex tipprevjeni l-epatite B fl-adulti u f'pazjenti emodjalizzati kif ukoll trabi tat-twelid minn omm li għorr il-virus tal-epatite B. Matul il-proċedura tal-RMS, l-Applikant intrabat li jwettaq studju ta' osservazzjoni fuq trabi tat-twelid minn omm li għorr il-virus tal-epatite B. Il-protokoll tal-istudju ġie ppreżentat lill-RMS u lis-CMSs kollha.

Għalkemm l-Istat Membru ta' Referenza ikkonkluda li l-oġġezzjonijiet imqajma issolvew, l-Istat Membru kkonċernat li kien qed joġġezzjona kien għadu tal-opinjoni li kien identifikat riskju potenzjali gravi għas-saħħa pubblika għal dan il-prodott partikolari, f'termini ta' sigurtà u effikaċja. Għalhekk, il-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP f'Ottubru 2008. Wara li din ġiet riferuta lis-CHMP, il-Kumitat innota l-pożizzjoni tal-RMS u tal-CMS li kien qed joġġezzjona u ddeċieda li jadotta Lista ta' Mistoqsijiet indirizzati lill-Grupp ta' Hidma għall-Prodotti tad-Demm (BPWP), sabiex jirċievi l-opinjoni tal-grupp ta' hidma, fuq iż-żewġ kwistjonijiet speċifiċi relatati ma' dan il-prodott speċifiku u fuq kwistjonijiet relatati ma' immunoglobulini b'mod ġenerali.

Sommarju tar-rapport mill-pożizzjoni tal-BPWP u tal-CHMP:

1. Studju farmakokinetiku wiehed magħmul f'popolazzjoni u reġim ta' dożaġġ differenti minn dak intenzjonat għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq huwa xieraq u biżżejjed biex isostni l-effikaċja fl-indikazzjonijiet kollha previsti fl-SPC ewlieni Ewropew għall-immunoglobulini, mingħajr prova klinika speċifika fir-rigward tal-effikaċja?

L-Applikant iddikjara li l-unika miżura rilevanti tal-effikaċja għal dan it-tip ta' prodott hija l-livell ta' anti-HBs protettivi miksubin fil-plażma, billi wara l-introduzzjoni ta' tilqima, ma jibqax fattibbli li tiġi valutata l-effikaċja tal-prodott fuq il-bażi tal-inċidenza ta' infezzjonijiet godda. Barra minn hekk, l-Applikant issottometta diversi studji kliniċi mwettqa f'popolazzjonijiet li huma rappreżentattivi tal-popolazzjonijiet indikati fl-SPC bħala referenza biblijografika, li jikkonfermaw l-effikaċja ta' UMAN BIG fl-indikazzjonijiet iddikjarati. L-Applikant wera wkoll l-impossibbiltà li jwettaq xi studju kliniku f'xi waħda mill-popolazzjonijiet inkluża fl-indikazzjoni, apparti t-trabi tat-twelid, wara l-introduzzjoni tat-tilqima.

L-Applikant ippreżenta dejta minn studju farmakokinetiku KB-036, li jevalwa l-profil farmakokinetiku tal-immunoglobulini tal-epatite B f'pazjenti HBsAg-negattivi li rċewew trapjant tal-fwied (pazjenti sottoposti għal trapjant ortotopiku tal-fwied, OLT) sabiex isostni l-effikaċja tal-prodott. L-istudju sar f'popolazzjonijiet differenti u f'pożoloġija ħafna oghla minn dik speċifikata fl-SPC ewlieni għax l-Applikant ikkunsidra li l-indikazzjonijiet, il-pożoloġija u l-informazzjoni farmakokinetika rrappurtata fl-SPC ċentrali mhumie x speċifiċi għall-prodott, iżda li japplikaw għal prodotti li huma konformi mal-monografija tal-Farmakopea Ewropea relattiva, bħal UMAN BIG. L-Applikant ipprova dejta biblijografika li turi li l-farmakokinetika ta' UMAN BIG fil-popolazzjoni li fiha sar l-istudju farmakokinetiku tista' toqgħod għal dik tal-voluntiera b'saħħithom; għalhekk il-popolazzjoni tal-istudju KB 036, għalkemm tirrappreżenta sottogrupp speċifiku ta' pazjenti, ma influwenzatx ir-riżultati miksuba. Ir-referenzi mil-letteratura juru wkoll li l-profil farmakokinetiku ta' UMAN BIG huwa komparabbli għal dak ta' prodotti oħra ta' immunoglobulina għall-epatite B intramuskolari.

L-Applikant ipprova dejta komprensiva ppubblikata fuq l-użu ta' UMAN BIG fil-profilassi ta' epatite B fi trabi tat-twelid minn omm infettata b'HBsAg, li turi l-effikaċja tagħha f'dan is-sottogrupp partikolari tal-popolazzjoni. Aktar minn 1,000 tarbija tat-twelid Taljana inkluzi fl-istudji (ippubblikati bejn l-1983 u l-2001) rċewew UMAN BIG u r-reġim tad-doża u l-limitu protettiv (10mIU/ml) huma konsistenti mad-dispożizzjonijiet tal-SPC ewlieni attwali u mal-SPC propost. Hemm biżżejjed dejta rigward is-sigurtà u l-proprietajiet farmakokinetiċi ta' UMAN BIG fit-trabi tat-twelid, meħud għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni tal-HBV minn ommijiet infettati bl-HBsAg. Jeżistu wkoll provi konvinċenti li UMAN BIG, flimkien ma' tilqim attiv kontra l-HBV, ipprevjena t-trasmissjoni tal-HBV lit-trabi tat-twelid minn omm anti-HBe+. Finalment, id-dokumenti kkwotati mill-Applikant jindikaw li UMAN BIG ipprevjena t-trabi tat-twelid minn ommijiet infettati bl-HBeAg milli jsiru ġarriera tal-HbsAg b'mod kroniku.

Il-BWPB ikkunsidra li UMAN BIG jaderixxi mal-monografija tal-Farmakopea Ewropea (0722) u wera profil farmakokinetiku u ta' sigurtà fi hdan il-livelli mistennija ta' immunoglobulina, fi studju fuq pazjenti wara t-trapjant tal-fwied b'HBsAg/HbeAg negattivi stabbilizzati. Intlaħqu livelli ta' antikorpi ta' $\geq 100\text{IU/ml}$. Barra minn hekk, ġiet ippreżentata dejta ppubblikata minn studji, li mhumie x sponsorizzati minn xi sostenitur, bl-użu ta' UMAN BIG fil-profilassi tal-epatite B f'bejn wieħed u ieħor 1000 tarbija tat-twelid minn ommijiet li jgħorru l-HbsAg. Ir-reġim pożoloġiku u l-limitu protettiv kienu konsistenti mal-SPC ewlieni preżenti. Skont il-prova tal-prinċipju applikata għall-immunoglobulini kollha, il-BPWP ikkunsidra li s-sottomissjoni ta' studju farmakokinetiku wieħed hija aċċettabbli.

Il-CHMP innota li UMAN BIG huwa prodott minn ġbir kbir ta' plazma umana, permezz ta' proċess industrijali konsolidat u konvalidat u li l-konformità ta' UMAN BIG mal-monografiji tal-Farmakopea Ewropea hija stabbilita sew. L-istudju farmakokinetiku KB-036 juri li l-antikorpi anti-HbsAg f'UMAN BIG iżommu l-profil kinetiku tal-antikorpi naturali u li l-proċess ta' produzzjoni kollu ma jaffettwax il-karatteristiċi tagħhom jew l-integrità tal-molekula tal-immunoglobulina u għalhekk ma jbidilx ir-rispons bijoloġiku. L-imġiba farmakokinetika, b'mod speċjali f'termini ta' half life tal-antikorpi kontra l-HB u γ -żamma ta' titolu (titre) ta' livell protettiv tal-antikorp, tista' titqies bħala markatur sostitut aċċettabbli tal-effikaċja. Is-CHMP innota wkoll l-impenn li jsir studju ta' osservazzjoni fuq trabi tat-twelid b'ommijiet ġarriera tal-virus tal-epatite B. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra li dawn ir-riżultati, flimkien mal-konformità mal-htigiet tal-Farmakopea Ewropea. f'termini ta' effikaċja u l-esperjenza fit-tul fl-użu kliniku, isostnu l-effikaċja tal-prodott u l-indikazzjonijiet li saret applikazzjoni għalihom fl-SPC u ikkunsidra li s-sottomissjoni ta' studju farmakokinetiku wieħed huwa aċċettabbli.

2. Id-dejta dwar is-Sigurtà ta' Wara t-Tqeghid fis-Suq (PMS) iġġenerata f'pajjiż wieħed biss tal-UE hija adegwata biex tiddefinixxi l-profil ta' sigurtà tal-prodott?

L-Applikant ipprova sommarju tad-dejta disponibbli dwar l-esperjenza wara t-tqeghid fis-suq kemm għal UMAN BIG kif ukoll għal IMMUNOHBs (isem ta' ditta differenti iżda prodott identiku bl-istess daqs tal-pakketti u konċentrazzjonijiet, prodotti mill-istess siti ta' produzzjoni, bl-użu tal-istess proċess ta' produzzjoni), biex jindika li bejn Ġunju 1995 u Diċembru 2007 inbiegħu madwar 143,381,160 IU

ta' IMMUNOHBs u madwar 11,695,680 IU ta' UMAN BIG mad-dinja kollha. L-Applikant ipprova wkoll dejta dwar l-espożizzjoni u ddikjara li bħala total inghataw madwar 143,589 injezzjoni lill-pazjenti. Matul dan il-perjodu, l-Applikant ma rċieva l-ebda notifika ta' xi reazzjoni avversa relatata mal-prodotti IMMUNOHBs u UMAN BIG, jew permezz tal-letteratura jew tal-Awtoritajiet Regolatorji, Tobba, Spizjara jew Pazjenti. Tfiitxija fil-letteratura fuq immunoglobulini speċifiċi għal amministrazzjoni ġol-muskoli, b'mod ġenerali wriet profil sodisfaċenti ta' tollerabilità u sigurtà, anke jekk ġew osservati avvenimenti avversi ħfief għal moderati. Ġew ukoll rappurtati każijiet limitati ta' nawża, remettar, ipotensjoni, takikardija, reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi. Barra minn hekk, ir-riskju potenzjali li jiġu trasmessi aġenti infettivi permezz tat-tehid ta' immunoglobulini kontra l-epatite B huwa biss teoriku minhabba l-ġharfien u l-proċeduri mill-aktar moderni għall-kontroll tal-kwalità.

L-Applikant ikkonkluda li m'hemm l-ebda informazzjoni ġdida disponibbli dwar it-tollerabilità biex tiġi sugġerita modifika tal-profil ta' sigurtà ta' UMAN BIG. Skont l-Applikant, il-karatteristiċi tal-prodott, id-dejta disponibbli dwar is-sigurtà, u s-sistema ta' sigurtà globali fis-seħh ma jehtigux rakkomandazzjonijiet għal attivitajiet oħra għat-tnaqqis tar-riskji.

Il-BPWP ikkunsidra li d-dejta ta' sigurtà wara t-tqeghid fis-suq iġġenerata fi Stat Membru tal-UE wiehed biss tista' tkun xierqa biex tiddefinixxi l-profil ta' sigurtà tal-prodott sakemm il-kwalità tad-dejta u s-sistema ta' Farmakovigilanza ikunu biżżejjed.

Is-CHMP innota li fl-Italja teżisti sistema ta' farmakovigilanza attiva li ilha fis-seħh sa mill-1975 li tiggarantixxi kontroll strett tal-avvenimenti avversi marbuta ma' prodotti mediċinali u li d-database ta' farmakovigilanza Taljana ma fihix sinjal wiehed ta' reazzjoni avversa suspettata relatata ma' UMAN BIG, li hi konsistenti mad-dikjarazzjoni tal-Applikant dwar is-sigurtà ta' UMAN BIG. Għalhekk is-CHMP kien tal-opinjoni li d-dejta ta' sigurtà wara t-tqeghid fis-suq sottomessa hija xierqa biex tevalwa l-profil ta' sigurtà tal-prodott, anke jekk din toriġina minn Stat Membru tal-UE wiehed.

3. Għandha tkun sottomessa dejta dwar is-sigurtà mhux klinika speċifika għall-prodott, skont il-punt 5.3 tal-SPC ewlieni għall-Immunoglobulina umana għal amministrazzjoni IV. U jekk iva, x'tip ta' studji mhux kliniċi għandhom isiru?

Il-BPWP ikkunsidra li d-dejta minn studji prekliniċi ma tipprovdix xi informazzjoni addizzjonali li tikkonċerna l-immunoglobulina attwali u li spiss, id-dejta dwar is-sustanzi mhux attivi hija neċessarja. UMAN BIG fih il-ġliċina bħala s-sustanza mhux attiva, amminoacidu naturali u għalhekk mhux mistenni li jikkawża xi problema.

Is-CHMP ikkunsidra li abbażi tat-28 sena esperjenza klinika bit-test eżistenti ta' UMAN BIG, is-sigurtà fil-bnedmin tista' titqies li ġiet valutata b'mod estensiv. Is-CHMP kien ukoll tal-opinjoni, ibbażata fuq l-użu kliniku estensiv u d-dejta ta' sostenn dwar il-farmakovigilanza, li investigazzjoni preklinika ġdida ma tkunx iġġustifikata f'dan il-mument.

4. Il-BPWP jikkunsidra neċessarju l-iżvilupp ta' Nota speċifika għal Gwida dwar l-Investigazzjoni Klinika tal-Immunoglobulini tal-Epatite B derivata mill-Plażma Umana biex jiġu deskritti r-rekwiżiti partikolarment fir-rigward tad-disinn tal-istudji kliniċi u d-dejta dwar is-sigurtà meħtieġa għall-indikazzjonijiet iddikjarati?

Il-BPWP innota li linja gwida ma tkunx ta' għajnuna għall-applikazzjonijiet li għaddejjin bħalissa iżda Linja Gwida kombinata dwar id-dejta mistennija li ssostni applikazzjonijiet għal immunoglobulini speċifiċi kontra l-epatite B, il-ġidri r-riħ, it-tetnu, l-enċefalite minn qurdien u r-rabbja, li għalihom s'issa hemm biss SPC ewlieni biss.

Is-CHMP awtorizza kompletament l-iżvilupp ta' Linja Gwida kombinata dwar immunoglobulini speċifiċi, sabiex jiġu armonizzati r-rekwiżiti għall-ghoti ta' awtorizzazzjoni għal tqeghid fis-suq.

RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI

is-CHMP irrakkomanda l-ghoti tal-Aworizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp ta' Koordinament kif imsemmija fl-Anness III għal UMAN BIG.

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettar u l-fuljett ta' tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp tal-Koordinazzjoni.