

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Cymevene i.v. e nomes associados (ver Anexo I)

Em 15 de setembro de 2014, a Comissão Europeia, em nome de todos os titulares das autorizações de introdução no mercado, apresentou à Agência Europeia de Medicamentos uma consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo em vista a harmonização dos resumos das características dos medicamentos, da rotulagem e dos folhetos informativos nacionais dos medicamentos Cymevene i.v. e nomes associados, para os quais o titular da AIM é a F. Hoffman – La Roche Ltd. O procedimento de consulta foi iniciado na reunião de dezembro de 2014.

Cymevene i.v. foi aprovado pela primeira vez no Reino Unido em 15 de junho de 1988, data que assinala a sua Data de Nascimento Internacional (DNI). Em seguida, obteve aprovação nacional na maioria dos países europeus. Cymevene i.v. está aprovado em todos os Estados-Membros da UE, à exceção da Letónia, de Malta e da Eslovénia.

Cymevene i.v. contém ganciclovir, um análogo sintético da 2'-desoxiguanosina que inibe a replicação dos vírus herpes. Os vírus humanos sensíveis incluem o citomegalovírus humano (CMVH), os vírus herpes simplex 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2), os vírus herpes humano 6, 7 e 8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), o vírus Epstein-Barr (VEB), o vírus varicela zoster (VVZ) e o vírus da hepatite B.

Cymevene i.v. é administrado por via parentérica por perfusão intravenosa com a duração de 1 hora. O medicamento está disponível em frascos de 10 ml sob a forma de pó para concentrado para solução para perfusão. Está disponível a dosagem única de 500 mg.

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

O titular da AIM apresentou documentação para sustentar tanto a indicação de tratamento como a de prevenção da doença por CMV.

Para o tratamento em adultos, os estudos foram realizados pelo titular da AIM em doentes com SIDA. Foram realizados dez estudos clínicos no período compreendido entre 1986 e 1996 em doentes com SIDA. Na sua maioria, esses estudos foram estudos abertos controlados. Na maioria dos estudos foi avaliada a eficácia de ganciclovir no tratamento da retinite por CMV em doentes com SIDA, com doses de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 6 mg/kg i.v. 2x/dia utilizadas durante 2 semanas (tratamento de indução) e, posteriormente, doses de manutenção de 5 mg/kg ou 6 mg/kg. Os resultados destes estudos mostraram um efeito benéfico na progressão da doença, nas recidivas de infeções por CMV e na incidência da doença.

O tratamento da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais (TCE) e de transplantes de órgãos sólidos (TOS) é recomendado pelas diretrizes, sendo os dados que sustentam a indicação proposta obtidos a partir da literatura publicada.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em recetores de transplantes de células estaminais. Várias diretrizes de tratamento clínico aconselham o tratamento e a prevenção apropriados da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais. Foi realizada uma revisão não sistemática do diagnóstico, da prevenção e do tratamento da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). Em recetores de TCEH alogénicos, a revisão concluiu que a doença por CMV deve ser tratada com agentes antivirais como o ganciclovir ou o foscarnet, com terapia de indução de 2-3 semanas seguida por 3-4 semanas de terapia de manutenção.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em doentes oncológicos. As diretrizes de tratamento¹ recomendam a utilização de ganciclovir para profilaxia do CMV em recetores de transplantes de células estaminais alogénicos e em doentes a receber tratamento com alemtuzumab.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em recetores de transplantes de células estaminais, embora várias diretrizes de tratamento clínico preconizem o tratamento e a prevenção apropriados da doença por CMV nesses doentes.

Na prevenção da doença por CMV, o ganciclovir está indicado apenas em recetores de transplantes e em doentes a receber quimioterapia para o cancro. Os ensaios clínicos só incluíram doentes com doenças hematológicas malignas. O titular da AIM afirma que os outros tipos de doentes oncológicos a receber quimioterapia não necessitam rotineiramente de profilaxia do CMV, mas certos doentes de alto risco, tais como os doentes de origem asiática, em especial os que estejam a receber rituximab ou quimioterapia hiper-CVAD, podem beneficiar.

Em doentes com SIDA, a prevenção da doença por CMV já não é recomendada, pois a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) reduziu o risco de doença por CMV em doentes com SIDA. Antes da introdução da HAART, aproximadamente 30 % dos doentes com SIDA sofriam de retinite por CMV, tornando necessária a profilaxia do CMV.

O titular da AIM não realizou estudos formais na população de doentes pediátricos. A indicação terapêutica (e a posologia) alterada para adolescentes a partir dos 12 anos de idade baseia-se em estudos do ganciclovir não promovidos pela empresa e em diretrizes de tratamento². Os critérios de inclusão relativos à idade dos doentes elegíveis nos estudos do ganciclovir são variáveis. Alguns dos estudos foram realizados predominantemente em adultos, mas também incluíram crianças. Embora os dados sejam escassos, a conclusão relativa à relação benefício-risco e à posologia pode, na opinião do CHMP, ser extrapolada para adolescentes de 12 ou mais anos de idade, considerando a natureza muito grave da doença para o qual é indicado.

O uso de ganciclovir em recetores de transplantes e em doentes com VIH/SIDA pediátricos é recomendado nas atuais diretrizes de tratamento oficiais. A segurança e eficácia de ganciclovir em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. É necessário apresentar dados adicionais sobre esta população no futuro através do procedimento regulamentar apropriado.

O CHMP, tendo avaliado todos os dados atualmente disponíveis, concluiu que a indicação terapêutica harmonizada para Cymevene i.v. deve ser alterada do seguinte modo:

Cymevene é indicado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade para:

- *tratamento da doença por citomegalovírus (CMV) em doentes imunocomprometidos;*
- *prevenção da doença por CMV em doentes com imunossupressão induzida por medicamentos (por exemplo, após transplante de órgãos ou quimioterapia para o cancro).*

Devem ser tidas em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antivirais.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A informação harmonizada sobre a posologia foi apresentada pelo titular da AIM por indicação, ou seja, dosagem padrão para o tratamento da doença por CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal e dosagem padrão para a prevenção da doença por

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 [citado em abril de 2014].

CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal utilizando profilaxia ou terapia preventiva.

São fornecidas instruções posológicas especiais para doentes com insuficiência renal, pessoas idosas e doentes pediátricos. As recomendações posológicas propostas pelo titular da AIM estão em consonância com as indicações. Cymevene é indicado para utilização em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. São fornecidos estudos clínicos, dados de farmacodinâmica e diretrizes de tratamento para sustentar o uso da mesma dose em adultos e adolescentes para o tratamento e a prevenção da doença por CMV.

Cymevene só deve ser administrado através de perfusão intravenosa com a duração de 1 hora. O pH elevado de ganciclovir pode resultar em irritação tecidular grave se o medicamento for administrado através de injeção intramuscular ou subcutânea e a toxicidade poderá ser aumentada se a administração intravenosa for rápida. Foi recomendada precaução relativamente à necessidade de administrar Cymevene através de perfusão intravenosa com a duração de 1 hora e os riscos associados a outras vias ou velocidades de administração. Além disso, a redação sobre as precauções de uso do medicamento foi harmonizada.

Secção 4.3 – Contraindicações

Não existiam discrepâncias significativas entre os textos existentes nos diferentes Estados-Membros. Nesta secção foram introduzidas duas contra-indicações relativas à hipersensibilidade cruzada e ao aleitamento.

Secção 4.6 - Fertilidade, gravidez e aleitamento

A informação sobre a gravidez e a amamentação era diferente nos diversos Estados-Membros. O CHMP estabeleceu uma redação comum.

Não foi estabelecida a segurança do ganciclovir em mulheres grávidas. Contudo, o ganciclovir difunde-se rapidamente através da placenta humana. Em estudos em animais, o ganciclovir foi associado a toxicidade reprodutiva e teratogenicidade. Por conseguinte, o ganciclovir não deve ser utilizado em mulheres grávidas, exceto se a necessidade clínica de tratamento da mulher supere o potencial risco teratogénico para o feto.

Não se sabe se o ganciclovir é excretado no leite materno humano; no entanto, a possibilidade de o ganciclovir ser excretado no leite materno e provocar reações adversas graves no lactente não pode ser excluída. Por conseguinte, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ganciclovir.

Secção 4.8 – Acontecimentos adversos

Os dados de segurança e eficácia de estudos do valganciclovir realizados em crianças foram também apresentados como relevantes para a segurança e eficácia do ganciclovir (o uso clínico do valganciclovir, o pró-fármaco do ganciclovir, foi aprovado na UE para recetores pediátricos de TOS para prevenção da doença por CMV). Estas adições à informação de segurança foram consideradas relevantes e foram aceites pelo CHMP.

Rotulagem

A rotulagem foi revista durante este procedimento e foram introduzidas alterações principalmente para alinhamento com o modelo QRD.

Folheto Informativo

Na sequência de todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo (FI) foi também alterado. O CHMP adotou a redação final do Folheto Informativo.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM apresentou uma proposta para a harmonização do módulo de Qualidade.

Com base na análise dos dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de Introdução no mercado

Em conclusão, com base na avaliação das propostas e respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados de documentos relativos à informação do medicamento Cymevene i.v. e nomes associados.

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Cymevene i.v. e nomes associados é favorável. O CHMP emitiu um parecer positivo recomendando a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CHMP relativo a Cymevene i.v. e nomes associados (ver Anexo I).