

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI (ELOR), SOLICITANTUL (ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru Ue/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Austria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Danemarca		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Germania		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Ungaria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 NE/ml	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Italia	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA		UMAN BIG	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Polonia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml
Portugalia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml

<u>Statul Membru Ue/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Suedia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 UI/ml	Soluție injectabilă	Intramusculară	180 UI/ml 540UI/3ml

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU UMAN BIG

UMAN BIG este un produs medicamentos derivat din plasmă, preparat din imunoglobuline (în principal din IgG) cu un conținut specific crescut de anticorpi împotriva antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs). UMAN BIG aparține clasei farmacologice de seruri imune și imunoglobuline umane specifice pentru administrarea intramusculară și conține 100-180 g/l proteine plasmatic, cel puțin 90% din acestea reprezentând imunoglobulina G (IgG). Anticorpii neutralizatori specifici împotriva virusului hepatitei B sunt prezenți într-o concentrație care nu este mai mică de 180 UI/ml. Este comercializat din 1979, pentru administrarea intramusculară. UMAN BIG este fabricat din stocuri mari de plasmă umană, printr-un proces industrial consolidat și validat, care asigură conformitatea cu cerințele Farmacopeei Europene, precum și reproductibilitatea caracteristicilor de calitate, prin urmare repetabilitatea răspunsului biologic. Cererea pentru UMAN BIG 180 UI/ml soluție injectabilă a fost înaintată prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă, pe baza autorizației de introducere pe piață acordată de statul membru de referință (Italia), la data de 2 iunie 1979.

Statul membru care a obiectat, Grecia, a ridicat problema unui risc potențial semnificativ cu privire la sănătatea publică în legătură cu modelul studiului farmacocinetic înaintat, conceput în susținerea cererii inițiale, deoarece populația implicată în studiul farmacocinetic reprezintă o populație de pacienți diferită față de populația destinată utilizării UMAN BIG și pentru că dozele administrate au fost diferite față de posologia indicată în rezumatul caracteristicilor produsului. Grecia a considerat că afectarea funcției hepatice este o cauză frecventă a modificării farmacocineticii medicamentului și că dozele din studiul farmacocinetic au fost mult mai mari decât cele recomandate în rezumatul relevant al caracteristicilor produsului de bază și în rezumatul caracteristicilor produsului propus. Prin urmare, rezultatele studiului nu pot fi extrapolate la populația destinată utilizării și, în consecință, nivelul protector de anti-HBs în populația destinată utilizării nu este cunoscut, precum nici dacă doza recomandată în rezumatul caracteristicilor produsului de bază ar putea garanta un nivel adecvat de anticorpi pentru a preveni hepatita B la adulți și pacienții hemodializați, ca și la nou-născuții din mamele purtătoare de virusul hepatitei B. În timpul procedurii statului membru de referință, solicitantul și-a luat angajamentul de a desfășura un studiu observațional la nou-născuții cu mame purtătoare de virusul hepatitei B. Protocolul studiului a fost înaintat statului membru de referință și tuturor statelor membre interesate.

Deși statul membru de referință a concluzionat că obiecțiile ridicate au fost soluționate, statul membru interesat care a obiectat a rămas de părere că un risc potențial pentru sănătatea publică a fost identificat pentru acest produs, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Procedura a fost așadar înaintată către CHMP în octombrie 2008. După această sesizare către CHMP, Comitetul a notat poziția statului membru de referință și a statului membru interesat care a obiectat și a decis să adopte o listă de întrebări adresată Grupului de lucru pentru produse din sânge (BPWP), pentru a primi opinia grupului de lucru în ceea ce privește atât probleme specifice legate de acest produs, cât și problemele legate de imunoglobuline în general.

Rezumatul raportului BPWP și al poziției CHMP:

1. Este un singur studiu farmacocinetic, desfășurat cu o populație și un regim de administrare diferit de cel destinat autorizației de introducere pe piață, adecvat și suficient pentru a susține eficacitatea tuturor indicațiilor prevăzute în Rezumatul caracteristicilor produsului european de bază pentru imunoglobuline, fără niciun studiu clinic specific despre eficacitate?

Solicitantul a declarat că singura măsură de eficacitate relevantă pentru acest tip de produs este nivelul protector de anti-HBs obținut în plasmă, deoarece după introducerea vaccinării nu mai este posibilă evaluarea eficacității produsului pe baza incidenței noilor infecții. În plus, solicitantul a înaintat mai multe studii clinice desfășurate pe populații care sunt reprezentative populației indicate în rezumatul caracteristicilor produsului ca referință bibliografică, care confirmă eficacitatea UMAN BIG în indicațiile pretinse. Solicitantul demonstrează de asemenea imposibilitatea de a desfășura un studiu

clinic la oricare dintre populațiile incluse în indicație, cu excepția nou-născuților, după introducerea vaccinării.

Solicitantul a înaintat date din studiul farmacocinetic KB-036, care evaluează profilul farmacocinetic al imunoglobulinelor hepatitei B la pacienții Ag-HBs-negativ cu transplant hepatic (pacienți OLT), pentru a susține eficacitatea produsului. Studiul a fost desfășurat pe populații diferite și utilizând o posologie mult mai mare decât cea recomandată în rezumatul relevant al caracteristicilor produsului de bază, deoarece solicitantul a considerat că indicațiile, posologia și informațiile farmacocinetice raportate în Rezumatul caracteristicilor produsului de bază nu sunt specifice produsului, dar că se aplică mai exact produselor conforme cu monografia Farmacopeei Europene, cum este UMAN BIG. Solicitantul a furnizat date bibliografice arătând că farmacocinetica pentru UMAN BIG în populația în care a fost desfășurat studiul farmacocinetic se suprapune peste cea a voluntarilor sănătoși, prin urmare, populația studiului KB 036, deși reprezintă o subgrupă specifică de pacienți, nu a influențat rezultatele obținute. Referințele din literatură arată de asemenea că profilul farmacocinetic al UMAN BIG este comparabil cu cel al altor produse intramusculare cu imunoglobuline pentru hepatita B.

Solicitantul a furnizat date cuprinzătoare publicate cu privire la utilizarea UMAN BIG în profilaxia hepatitei B la nou-născuții cu mame purtătoare de AgHBs, demonstrând astfel eficacitatea acestuia în această subgrupă specială din populație. Peste 1 000 de nou-născuți italieni incluși în studii (publicate între 1983 și 2001) au primit UMAN BIG și regimul de dozare și pragul protector (10 mUI/ml) sunt conforme cu prevederile rezumatului actual al caracteristicilor produsului de bază și ale rezumatului caracteristicilor produsului propus. Există suficiente date cu privire la siguranța și farmacocinetica UMAN BIG la nou-născuți, administrat pentru prevenirea transmiterii VHB de la mamele infectate cu AgHBs. De asemenea, există dovezi convingătoare că UMAN BIG, împreună cu imunizarea activă anti-VHB, a prevenit transmiterea VHB la nou-născuții cu mame anti-HBe+. În final, articolele citate de solicitant indică faptul că UMAN BIG a prevenit transformarea nou-născuților din mame infectate cu AgHBe în purtători cronici de AgHBs.

BPWP a considerat că UMAN BIG aderă la Monografia Farmacopeei Europene (0722) și a arătat un profil farmacocinetic și de siguranță în intervalele planificate ale unei imunoglobuline, într-un studiu la pacienții stabiliți post-transplant hepatic cu AgHBs/AgHBe negativ. S-au obținut niveluri de anticorpi ≥ 100 UI/ml. În plus, s-au înaintat date publicate din studii desfășurate fără sponsori care au utilizat UMAN BIG în profilaxia hepatitei B la aproximativ 1 000 de nou-născuți cu mame purtătoare de AgHBs. Regimul de dozare și pragul protector au fost în conformitate cu rezumatul actual al caracteristicilor produsului de bază. Bazându-se pe dovada principiului aplicat tuturor imunoglobulinelor, BPWP a considerat acceptabilă înaintarea unui singur studiu farmacocinetic.

CHMP a notat că UMAN BIG este fabricat din stocuri mari de plasmă umană, printr-un proces industrial consolidat și validat și că este bine stabilită conformitatea UMAN BIG cu Monografia Farmacopeei Europene. Studiul farmacocinetic KB-036 demonstrează că anticorpii anti-AgHBs din UMAN BIG mențin profilul cinetic al anticorpilor naturali și că întregul proces de producție nu le afectează caracteristicile sau integritatea moleculei de imunoglobulină și, prin urmare, nu modifică răspunsul biologic. Comportamentul farmacocinetic, în special în ceea ce privește timpul de înjumătățire a anticorpilor anti HB și întreținerea unui titru protector de anticorpi, poate fi considerat ca marker surogat acceptabil pentru eficacitate. CHMP a mai notat angajamentul de a desfășura un studiu observațional la nou-născuții cu mame purtătoare de virusul hepatitei B. Prin urmare, CHMP a considerat că aceste constatări, împreună cu conformitatea cu cerințele Farmacopeei Europene în ceea ce privește eficacitatea și experiența de lungă durată din utilizarea clinică, sprijină eficacitatea produsului și indicațiile solicitate în Rezumatul caracteristicilor produsului și a considerat acceptabilă înaintarea unui singur studiu farmacocinetic.

2. Sunt datele despre siguranța post introducere pe piață obținute doar dintr-o țară europeană adecvate definirii profilului de siguranță al produsului?

Solicitantul a furnizat un rezumat cu privire la datele experienței post introducere pe piață atât pentru UMAN BIG, cât și pentru IMMUNOHBs (o altă denumire a mărcii, un produs identic cu aceeași dimensiune a ambalajului și cu aceeași concentrație, produs în aceleași locații de fabricație, utilizând același proces de fabricație), indicând faptul că aproximativ 143 381 160 UI de IMMUNOHBs și aproximativ 11 695 680 UI de UMAN BIG au fost comercializate în toată lumea în perioada iunie 1995 – decembrie 2007. Solicitantul a mai furnizat, de asemenea, date legate de expunere, declarând că un total de 143 589 de injecții au fost administrate pacienților. În timpul acestei perioade, solicitantul nu a primit nicio notificare legată de vreo reacție adversă apărută pentru produsele IMMUNOHBs și UMAN BIG, fie din literatură, fie prin intermediul autorităților de reglementare, medicilor, farmaciștilor sau pacienților. O cercetare a literaturii despre imunoglobulinele specifice pentru administrarea intramusculară a arătat, în general, un profil satisfăcător de tolerabilitate și siguranță, chiar dacă s-au observat efecte adverse de la ușoare la moderate. De asemenea, s-au raportat cazuri limitate de greață, vărsături, hipotensiune, tahicardie, reacții alergice sau anafilactice. Mai mult, riscul potențial de transmitere a agenților infecțioși prin administrarea imunoglobulinelor anti hepatită B este doar teoretic, datorită cunoștințelor de ultimă oră și procedurilor de control al calității.

Solicitantul a concluzionat că nu sunt disponibile informații noi cu privire la tolerabilitate, care să sugereze o modificare a profilului de siguranță pentru UMAN BIG. Conform solicitantului, caracteristicile produsului, datele de siguranță disponibile și sistemul de siguranță generală implementat nu impun recomandări pentru activități suplimentare de minimizare a riscului.

BPWP a considerat că datele de siguranță post introducere pe piață generate doar într-un singur stat membru al UE pot fi adecvate definirii profilului de siguranță al produsului, în cazul în care calitatea datelor și sistemul de farmacovigilență sunt suficiente.

CHMP a notat că un sistem activ de farmacovigilență este implementat în Italia din 1975, care garantează un control strict al efectelor adverse legate de produsele medicamentoase și că baza de date italiană de farmacovigilență nu conține informații despre reacții adverse suspecte legate de utilizarea UMAN BIG, lucru care este în concordanță cu declarația solicitantului despre siguranța UMAN BIG. Prin urmare, CHMP a fost de părere că datele înaintate despre siguranța post introducere pe piață sunt adecvate pentru evaluarea profilului de siguranță al produsului, chiar dacă provin dintr-un singur stat membru al UE.

3. Trebuie înaintate, pentru acest produs, datele neclinice de siguranță specifice acestuia, în conformitate cu punctul 5.3 din rezumatului caracteristicilor produsului de bază pentru administrarea IV a imunoglobulinei umane? Dacă da, ce fel de studii neclinice trebuie efectuate?

BPWP a considerat că datele din studiile preclinice nu furnizează informații suplimentare cu privire la imunoglobulină efectiv și că, deseori, sunt necesare date despre excipienți. UMAN BIG conține glicină ca excipient, un aminoacid natural și, prin urmare, nu se așteaptă să cauzeze probleme.

CHMP a considerat că, pe baza celor 28 de ani de experiență clinică în care s-a utilizat formula existentă pentru UMAN BIG, siguranța la oameni poate fi considerată a fi fost evaluată extensiv. CHMP a fost, de asemenea, de opinie că o nouă investigație preclinică nu ar fi justificată la momentul actual, pe baza utilizării clinice extinse și a datelor de susținere de farmacovigilență.

4. Consideră BPWP necesară dezvoltarea unei note orientative specifice despre Investigația clinică a imunoglobulinelor pentru hepatita B derivate din plasma umană, pentru a sublinia cerințele în special în legătură cu conceperea studiilor clinice și cu datele de siguranță necesare pentru indicațiile pretinse?

BPWP a notat că o recomandare nu ar fi utilă pentru aplicațiile aflate deja în desfășurare, dar că un ghid combinat pentru datele care ar trebui înaintate în susținerea solicitărilor pentru aprobarea imunoglobulinelor specifice împotriva hepatitei B, varicelei, tetanusului, encefalitei determinată de căpușe și a rabiei, pentru care există în prezent doar un rezumat al caracteristicilor produsului de bază.

CHMP avizează în totalitate dezvoltarea unui ghid combinat pentru imunoglobulinele specifice, pentru a armoniza cerințele pentru acordarea autorizației de introducere pe piață.

În concluzie, CHMP a solicitat opinia Grupului de lucru pentru produse din sânge (BPWP) cu privire la cele patru întrebări luate în discuție și a notat recomandarea pozitivă în favoarea UMAN BIG exprimată de BPWP într-un raport din 27 noiembrie 2008. CHMP a notat că nu au existat probleme legate de siguranță în cei peste 28 de ani de practică clinică extensivă, după utilizarea îndelungată în era pre- și post-vaccinare și că baza de date italiană de farmacovigilență nu conține informații despre reacții adverse suspecte legate de utilizarea UMAN BIG. CHMP a mai notat angajamentul de a desfășura un studiu observațional la nou-născuții cu mame purtătoare de virusul hepatitei B. CHMP a considerat că eficacitatea a fost demonstrată în indicațiile urmărite, pe baza studiului farmacocinetic înaintat și a datelor din literatură. Prin urmare, CHMP este de opinie că raportul beneficiu/risc al produsului poate fi considerat pozitiv și că produsul poate fi aprobat.

MOTIVELE AVIZULUI

Întrucât

- CHMP a considerat că datele de siguranță post introducere pe piață înaintate sunt adecvate pentru stabilirea profilului de siguranță pozitiv pentru UMAN BIG,
- CHMP a considerat că eficacitatea profilului UMAN BIG este satisfăcătoare pentru indicațiile solicitate în rezumatul caracteristicilor produsului,
- CHMP a considerat că raportul beneficiu/risc pentru UMAN BIG este pozitiv,

CHMP recomandă acordarea autorizațiilor de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului, etichetare și prospecte rămân ca versiuni finale dobândite în timpul procedurii grupului de coordonare, așa cum este menționat în Anexa III pentru UMAN BIG.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile definitive obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.