

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v podmienkach povolenia na
uviedenie lieku na trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Cymevene i.v. a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Dňa 15. septembra 2014 Európska komisia v mene všetkých držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh postúpila vec Európskej agentúre pre lieky podľa článku 30 smernice 2001/83/ES na harmonizáciu vnútroštátne schváleného súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa pre lieky Cymevene i.v. a súvisiace názvy, pričom držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh je spoločnosť F. Hoffman – La Roche Ltd. Postup týkajúci sa postúpenia veci bol iniciovaný na zasadnutí v decembri 2014.

Liek Cymevene i.v. bol prvýkrát povolený v Spojenom kráľovstve 15. júna 1988, čo je dátum prvej registrácie lieku vo svete (IBD). Povolenie na vnútroštátnej úrovni bolo získané vo väčšine európskych krajín. Liek Cymevene i.v. je povolený vo všetkých členských štátoch EÚ okrem Lotyšska, Malty a Slovinska.

Liek Cymevene i.v. obsahuje ganciklovir, syntetický analóg 2'-deoxyguanozínu, ktorý inhibuje replikáciu herpetických vírusov. K citlivým ľudským vírusom patrí ľudský cytomegalovírus (HCMV), vírus herpes simplex typu 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), ľudský herpetický vírus typu 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epsteinov-Barrov vírus (EBV), vírus ovčích kiahní a herpesu zoster (VZV) a vírus hepatitídy B.

Liek Cymevene i.v. sa podáva parenterálne formou intravenózneho infúzie v trvaní jednej hodiny. Liek je dostupný v 10 ml injekčných liekovkách ako prášok na infúzny koncentrát. K dispozícii je len jedna sila, a to 500 mg.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dokumentáciu na podporu indikácie liečby aj prevencie ochorenia zapríčineného CM vírusom.

Pokiaľ ide o liečbu u dospelých, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočnil štúdie u pacientov s AIDS. V období od roku 1986 do roku 1996 sa uskutočnilo desať klinických štúdií u pacientov s AIDS. Tieto štúdie boli väčšinou otvorené a kontrolované. Vo väčšine štúdií sa hodnotila účinnosť gancikloviru 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. v dávkovaní dvakrát denne počas 2 týždňov (indukčná liečba) a neskôr v dávkovaní 5 mg/kg alebo 6 mg/kg ako udržiavacia liečba retinitídy zapríčinennej CM vírusom u pacientov s AIDS. Výsledky týchto štúdií preukázali prínos v súvislosti s progresiou ochorenia, relapsom infekcií zapríčinených CM vírusom a výskytom ochorenia.

V usmerneniach sa odporúča liečba ochorenia zapríčineného CM vírusom u príjemcu transplantátu kmeňových buniek (SCT) a riadneho transplantátu orgánu (SOT), pričom údaje podporujúce navrhnutú indikáciu boli získané z uverejnenej literatúry.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nezažiadal žiadne štúdie skúmajúce liečbu CMV u príjemcov transplantátu kmeňových buniek. Rôzne klinické usmernenia k liečbe odporúčajú príslušnú liečbu a prevenciu ochorenia zapríčineného CM vírusom u príjemcov transplantátu kmeňových buniek. Uskutočnilo sa jedno nesystematické preskúmanie diagnózy ochorenia zapríčineného CM vírusom, prevencie a liečby u príjemcov transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT). U príjemcov alogénneho HSCT sa v rámci preskúmania dospelo k záveru, že ochorenie zapríčinené CM vírusom sa má liečiť antivirotikami, ako je ganciklovir alebo foskarnet, počas 2 – 3 týždňov indukčnej liečby, po ktorej nasledujú 3 – 4 týždne udržiavacej liečby.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nezadal žiadne štúdie skúmajúce liečbu CMV u onkologických pacientov. V usmerneniach k liečbe¹ sa odporúča použitie gancikloviru na profylaxiu CMV u príjemcov alogénneho transplantátu kmeňových buniek a u pacientov užívajúcich alemtuzumab.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nezadal žiadne štúdie skúmajúce liečbu CMV u príjemcov transplantátu kmeňových buniek, ale v rôznych usmerneniach ku klinickej liečbe sa odporúča príslušná liečba a prevencia ochorenia zapríčineného CM vírusom u týchto pacientov.

Pri prevencii ochorenia zapríčineného CM vírusom je ganciklovir indikovaný len u príjemcov transplantátu a u pacientov, ktorí dostávajú protirakovinovú chemoterapiu. Klinické skúšania zahŕňali len pacientov s hematologickou malignitou. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uvádza, že iní onkologickí pacienti užívajúci chemoterapiu zvyčajne nepotrebujú profylaxiu CMV, ale pre určitých vysokorizikových pacientov, ako sú ázijskí pacienti, najmä tí, ktorí užívajú rituximab alebo hyper-CVAD chemoterapiu, môže byť liek prínosom.

U pacientov s AIDS sa už neodporúča prevencia ochorenia zapríčineného CM vírusom, pretože vysoko aktívna antiretrovírusová liečba (HAART) znížila riziko ochorenia zapríčineného CM vírusom u pacientov s AIDS. Pred zavedením HAART malo približne 30 % pacientov s AIDS retinitídu zapríčinenú CM vírusom, a preto je nevyhnutná profylaxia CMV.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh neuskutočnil formálne štúdie v populácii pediatrických pacientov. Zmenená terapeutická indikácia (a dávkovanie) pre dospievajúcich od 12 rokov je založená na štúdiách gancikloviru, ktoré nezadala spoločnosť, a na usmerneniach k liečbe². Zaráďovacie kritériá, pokiaľ ide o vek vhodných pacientov v štúdiách gancikloviru, sú variabilné. Niektoré z týchto štúdií sa vykonávajú hlavne u dospelých, ale zahŕňali aj deti. Aj keď údaje nie sú dostatočné, záver týkajúci sa pomeru prínosu a rizika a dávkovanie môžu byť podľa názoru výboru CHMP extrapolované na dospievajúcich od 12 rokov, pričom treba vziať do úvahy veľmi závažnú povahu ochorenia, na ktorú je liek indikovaný.

V súčasných spoľahlivých usmerneniach k liečbe sa odporúča použitie gancikloviru u pediatrických príjemcov transplantátu a u pacientov s AIDS/HIV. Bezpečnosť a účinnosť gancikloviru u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. V budúcnosti bude potrebné predložiť ďalšie údaje od tejto populácie prostredníctvom príslušného regulačného postupu.

Výbor CHMP posúdil všetky údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, a dospel k záveru, že je potrebné zmeniť harmonizovanú terapeutickú indikáciu pre liek Cymevene i.v. takto:

Liek Cymevene je indikovaný u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov na:

- *liečbu ochorenia zapríčineného cytomegalovírusom (CMV) u pacientov s poškodením imunitného systému,*
- *prevenciu ochorenia zapríčineného CM vírusom u pacientov s imunosupresiou indukovanou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo protirakovinovej chemoterapii).*

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antivirových liekov.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil harmonizované informácie o dávkovaní podľa indikácie, t. j. štandardné dávkovanie na liečbu ochorenia zapríčineného CM vírusom u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov s normálnou renálnou funkciou a štandardné dávkovanie na prevenciu

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

² Ministerstvo zdravotníctva a sociálnych vecí. Panelová diskusia o oportúnnych infekciách u detí vystavených vírusu HIV a infikovaných vírusom HIV. 2013 [citované: apríl 2014].

ochorenia zapríčineného CM vírusom u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov s normálnou renálnou funkciou pri použití profylaxie alebo preemptívnej liečby.

Boli poskytnuté osobitné pokyny na dávkovanie u pacientov s poškodením renálnej funkcie, u starších osôb a pediatrických pacientov. Odporúčania týkajúce sa dávkovania, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, sú v súlade s indikáciami. Liek Cymevene je indikovaný na použitie u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov. Na podporu použitia rovnakej dávky u dospelých a dospievajúcich na liečbu a prevenciu ochorenia zapríčineného CM vírusom boli predložené klinické štúdie, farmakodynamické údaje a usmernenia k liečbe.

Liek Cymevene sa musí podávať iba formou intravenózneho infúzie v trvaní jednej hodiny. Vysoké pH gancikloviru môže viesť k závažnému podráždeniu tkanív, ak sa liek podáva formou vnútro svalovej alebo podkožnej injekcie a toxicita môže byť zvýšená, ak je vnútrožilové podávanie rýchle. Bolo poskytnuté upozornenie, pokiaľ ide o potrebu podávať liek Cymevene formou intravenózneho infúzie v trvaní jednej hodiny, a nebezpečenstvá súvisiace s inými spôsobmi alebo rýchlosťami podávania. Bolo tiež harmonizované znenie opatrení na zaobchádzanie s liekom.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Medzi existujúcimi zneniami v jednotlivých členských štátoch neboli závažné rozpory. V tejto časti boli napokon uvedené dve kontraindikácie týkajúce sa skríženej precitlivosti a dojčenia.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Informácie o gravidite a dojčení sa v jednotlivých členských štátoch odlišovali. Výbor CHMP schválil spoločné znenie.

Bezpečnosť gancikloviru pri použití u gravidných žien nebola stanovená. Ganciklovir však ľahko prechádza cez ľudskú placentu. V štúdiách na zvieratách bol ganciklovir spojený s reprodukčnou toxicitou a teratogenitou. Ganciklovir sa preto nemá používať u gravidných žien, ak klinická potreba liečby ženy neprevyšuje potenciálne teratogénne riziko pre plod.

Nie je známe, či sa ganciklovir vylučuje do ľudského materského mlieka, ale možnosť, že ganciklovir sa vylučuje do materského mlieka a môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa, sa nemôže vylúčiť. Dojčenie počas liečby ganciklovirom sa preto musí prerušiť.

Časť 4.8 – Nežiaduce udalosti

Boli tiež predložené údaje o bezpečnosti a účinnosti zo štúdií s valganciklovirom, ktoré sa uskutočnili u detí, ako relevantné pre bezpečnosť a účinnosť gancikloviru (v EÚ bolo schválené klinické použitie valgancikloviru, prekursora gancikloviru pre pediatrických príjemcov transplantátu solídneho orgánu na prevenciu ochorenia zapríčineného CM vírusom). Tieto prídavky k informáciám o bezpečnosti sa považovali za relevantné a výbor CHMP ich akceptoval.

Označenie obalu

Počas tohto postupu bolo preskúmané označenie obalu a boli zavedené zmeny, hlavne týkajúce sa súladu so vzorovým dokumentom QRD.

Písomná informácia pre používateľa

Po zavedení všetkých zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku sa uskutočnili zmeny v písomnej informácii pre používateľa. Výbor CHMP schválil konečné znenie písomnej informácie pre používateľa.

KVALITA – MODUL 3

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality.

Na základe preskúmania údajov výbor CHMP prijal harmonizovaný modul 3.

Odôvodnenie zmeny v podmienkach povolenia (povolení) na uvedenie lieku na trh

V závere prijal výbor CHMP na základe posúdenia návrhov a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a na základe diskusií v rámci výboru harmonizované súbory dokumentov týkajúcich sa informácií o lieku Cymevene i.v. a súvisiace názvy.

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh boli posúdené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika lieku Cymevene i.v. a súvisiace názvy sa považuje za priaznivý. Výbor CHMP prijal pozitívne stanovisko odporúčajúce zmenu v podmienkach povolení na uvedenie lieku na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CHMP pre liek Cymevene i.v. a súvisiace názvy (pozri prílohu I).