

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU(LIEKOCHE), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, UCHÁDZAČ(I), DRŽITEĽ(DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EU/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený názov) Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Rakúsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - TALIANSKO	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Dánsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - TALIANSKO	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Nemecko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – TALIANSKO	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Maďarsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – TALIANSKO	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Taliansko	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - TALIANSKO		UMAN BIG	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Poľsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – TALIANSKO	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený</u> <u>názov) Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Portugalsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - TALIANSKO	UMAN BIG	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml
Švédsko		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - TALIANSKO	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	180 IU/ml 540 IU/3ml

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU UMAN BIG

UMAN BIG je z plazmy odvodený liekový prípravok z imunoglobulínov (najmä IgG) s osobitne vysokým obsahom protilátok proti povrchovému antigénu vírusu hepatitídy B (HBsAg). Liek UMAN BIG patrí do farmakologickej skupiny imunoserá a ľudských špecifických imunoglobulínov na intramuskulárne podávanie a obsahuje 100-180 g/l plazmatických proteínov, pričom najmenej 90 % z nich predstavuje imunoglobulín G (IgG). Špecifické neutralizačné protilátky proti vírusu hepatitídy B sú prítomné v koncentrácii nie nižšej ako 180 IU/ml. Na intramuskulárne použitie je na trhu od roku 1979. Liek UMAN BIG sa vyrába z veľkých zmesí ľudskej plazmy pomocou konsolidovaného a schváleného priemyselného procesu, ktorý zaručuje dodržanie požiadaviek Európskeho liekopisu, ako aj reprodukovateľnosť kvalitatívnych vlastností a tým aj zhodu biologickej odpovede. Žiadosť pre injekčný roztok lieku UMAN BIG 180 IU/ml bola predložená dňa 2. júna 1979 prostredníctvom postupu vzájomného uznávania, na základe povolenia na uvedenie na trh udeleného referenčným členským štátom (Taliansko).

Namietajúci členský štát Grécko vzniesol námietku týkajúcu sa potenciálne vážneho rizika pre verejné zdravie, ktoré súvisí s návrhom predloženej farmakokinetickej (FK) štúdie navrhutej na podporu pôvodnej žiadosti, keďže populácia zaradená do tejto FK štúdie predstavuje odlišnú populáciu pacientov od populácie určenej na použitie lieku UMAN BIG a pretože podávané dávkovanie sa líšilo od podávania uvedeného v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Grécko usudzovalo, že zmena funkcie pečene je bežnou príčinou zmenenej farmakokinetiky lieku a že dávkovanie vo FK štúdii bolo omnoho vyššie, než je odporúčané v príslušnom hlavnom SPC a navrhovanom SPC. Výsledky tejto štúdie sa z tohto dôvodu nedajú extrapolovať na populáciu určenú na použitie, a následne ochranná hladina anti-HBs u populácie určenej na použitie nie je známa a nie je známe ani to, či by odporúčaná dávka v hlavnom SPC mohla zaručovať primeranú hladinu protilátok na prevenciu proti hepatitíde B u dospelých a hemodialyzovaných pacientov, ako aj novorodencov, ktorých matka je nosičkou vírusu hepatitídy B. Počas postupu referenčného členského štátu žiadateľ sľúbil vykonať pozorovaciu štúdiu na novorodencoch s matkami prenášajúcimi vírus hepatitídy B. Protokol zo štúdie bol predložený referenčnému členskému štátu a všetkým dotknutým členským štátom.

Hoci referenčný členský štát usudzoval, že námietky, ktoré boli vznesené, boli vyriešené, namietajúci dotknutý členský štát bol stále toho názoru, že pre tento konkrétny liek bolo identifikované potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, a to týkajúce sa jeho bezpečnosti a účinnosti. Postup bol preto v októbri 2008 postúpený výboru CHMP. Po odvolaní sa na CHMP výbor zaznamenal postoj referenčného členského štátu a namietajúceho dotknutého členského štátu a rozhodol sa prijať zoznam otázok, ktoré boli adresované pracovnej skupine pre krvné produkty (skupina BPWP), za účelom získanie jej stanoviska na oba konkrétne problémy súvisiace s daným liekom a súvisiace s imunoglobulínmi vo všeobecnosti.

Súhrn správy skupiny BPWP a postoj CHMP:

1. Je jediná FK štúdia vykonaná u populácie a schémy dávkovania odlišné od tých, pre ktoré bol liek určený v povolení na uvedenie na trh, vhodná a dostačujúca na podporu účinnosti vo všetkých indikáciách predpokladaných v hlavnom európskom SPC pre imunoglobulíny, bez konkrétneho klinického skúšania účinnosti?

Žiadateľ uviedol, že jedinou dôležitou mierou účinnosti pre tento druh lieku je hladina ochrannej hladiny protilátok proti vírusu hepatitídy B (anti-HBs) dosiahnutá v plazme, lebo po zavedení očkovania sa viac nedá hodnotiť účinnosť lieku na základe výskytu nových infekcií. Okrem toho žiadateľ predložil niekoľko klinických štúdií vykonaných u populácií, ktoré sú reprezentatívne pre populácie uvedené v SPC ako bibliografický odkaz, čo potvrdzuje účinnosť lieku UMAN BIG u uvádzaných populácií. Žiadateľ tiež preukázal, že po zavedení očkovania nie je možné vykonať klinickú štúdiu u akejkoľvek z populácií zahrnutých v indikácii, okrem novorodencov.

Žiadateľ predložil údaje z FK štúdie KB-036, ktorá hodnotí farmakokinetický profil imunoglobulínov hepatitídy B u HB-Ag-negatívnych pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene (pacientov OLT), aby bola podporená účinnosť lieku. Táto štúdia bola vykonaná u odlišných populácií a s omnoho vyšším dávkovaním, ako je odporúčané v príslušnom hlavnom SPC, lebo žiadateľ usudzoval, že indikácie, dávkovanie a farmakokinetické informácie hlásené v hlavnom SPC nie sú liekovo špecifické, ale skôr sa majú vzťahovať na lieky spĺňajúce príslušnú monografiu Európskeho liekopisu, ako napr. liek UMAN BIG. Žiadateľ poskytol bibliografické údaje ukazujúce, že farmakokinetika lieku UMAN BIG u populácie, u ktorej bola FK štúdia vykonaná, sa prekrýva s farmakokinetikou lieku u zdravých dobrovoľníkov, preto populácia štúdie KB 036, hoci reprezentujúca osobitnú podskupinu pacientov, neovplyvnila získané výsledky. Literárne odkazy tiež ukazujú, že farmakokinetický profil lieku UMAN BIG je porovnateľný s profilom iných intramuskulárnych imunoglobulínových liekov proti hepatitíde B.

Žiadateľ poskytol rozsiahle publikované údaje o použití lieku UMAN BIG v prevencii hepatitídy B u novorodencov s matkami prenášajúcimi HbsAg, čo poukazuje na jeho účinnosť v tejto osobitnej podskupine populácie. Viac ako 1 000 talianskym novorodencom, ktorí boli zaradení do štúdií (publikovaných medzi rokmi 1983 a 2001) bol podávaný liek UMAN BIG a schéma dávkovania a ochranná prahová hodnota (10 mIU/ml) sú zhodné s ustanoveniami aktuálneho hlavného SPC a navrhovaného SPC. Existuje dostatok údajov týkajúcich sa bezpečnosti a farmakokinetiky lieku UMAN BIG u novorodencov, podávaného na prevenciu prenosu HBV z matiek infikovaných HBsAg. Tiež existujú presvedčivé dôkazy na to, že liek UMAN BIG popri aktívnej imunizácii proti HBV bránil prenosu HBV z anti-HBe+ matky na novorodenca. Nakoniec články citované žiadateľom uvádzajú, že liek UMAN BIG môže zabrániť tomu, aby sa z novorodencov s matkami infikovanými HbeAg stali chronickí prenášači HbsAg.

Skupina BPWP usúdila, že liek UMAN BIG vyhovuje monografii (0722) Európskeho liekopisu a v štúdiu u stabilizovaných HBsAg/HBeAg negatívnych pacientov po transplantácii pečene sa ukázal farmakokinetický a bezpečnostný profil v rámci očakávaných rozsahov imunoglobulínu. Boli dosiahnuté hladiny protilátok ≥ 100 IU/ml. Ďalej boli predložené publikované údaje zo štúdií neiniciovaných zadávateľom s použitím lieku UMAN BIG ako prevenciou proti hepatitíde B asi u 1 000 novorodencov s matkami prenášajúcimi HbsAg. Schéma dávkovania a ochranná prahová hodnota boli zhodné s hodnotami aktuálneho hlavného SPC. Na základe overenia princípu použitého na všetky imunoglobulíny skupina BPWP usúdila, že predloženie jedinej FK štúdie je prípustné.

Výbor CHMP poukázal na skutočnosť, že liek UMAN BIG sa vyrába z veľkých zmesí ľudskej plazmy pomocou konsolidovaného a schváleného priemyselného procesu a že zhoda lieku UMAN BIG s monografiami Európskeho liekopisu je dôkladne určená. FK štúdia KB-036 preukazuje, že protilátky proti HBsAg v lieku UMAN BIG uchovávajú kinetický profil prirodzených protilátok a že celý výrobný proces neovplyvňuje ich vlastnosti ani integritu molekuly imunoglobulínov, a preto nemení biologickú odpoveď. Farmakokinetické správanie, najmä v parametroch polčasu protilátok proti HBsAg a uchovania titra ochrannej hladiny protilátok, sa dá považovať za prípustný náhradný marker účinnosti. Výbor CHMP taktiež poukázal na prísľub vykonať pozorovaciu štúdiu na novorodencoch s matkami prenášajúcimi vírus hepatitídy B. Výbor CHMP preto usúdil, že tieto výsledky skúmaní spolu so skutočnosťou, že liek je v súlade s požiadavkami Európskeho liekopisu týkajúcimi sa účinnosti a dlhodobé skúsenosti z klinického použitia lieku podporujú účinnosť lieku a indikácie uvedené v SPC a usúdil, že predloženie jedinej FK štúdie je prijateľné.

2. Sú údaje o bezpečnosti po uvedení lieku na trh získané len v jednej krajine EÚ dostatočné na definovanie bezpečnostného profilu lieku?

Žiadateľ poskytol zhrnutie dostupných údajov získaných po uvedení lieku na trh pre oba lieky UMAN BIG aj liek IMMUNOHBs (iný ochranný názov rovnakého lieku s rovnakými veľkosťami balenia a koncentráciou, vyrábaný tými istými výrobnými zariadeniami pomocou rovnakého výrobného procesu), čo naznačuje, že medzi júnom 1995 a decembrom 2007 bolo predaných na celom svete asi 143 381 160 IU lieku IMMUNOHBs a asi 11 695 680 IU lieku UMAN BIG. Žiadateľ poskytol aj údaje o skutočnosti, že celkovo bolo pacientom podaných asi 143 589 injekcií. Počas tejto doby žiadateľ nedostal žiadne oznámenie o nežiaducej reakcii spojenej s liekmi IMMUNOHBs a UMAN

BIG, a to ani prostredníctvom literatúry ani riadiacich úradov, lekárov, lekárnikov ani pacientov. Literárne rešerše o špecifických imunoglobulínoch na intramuskulárne podanie ukázali vo všeobecnosti uspokojivý profil tolerancie a bezpečnosti a to aj vtedy, ak boli pozorované slabé až stredne závažné nežiaduce účinky. Boli hlásené aj obmedzené prípady nevoľnosti, vracania, tachykardie, alergických alebo anafylaktických reakcií. Navyše, potenciálne riziko prenosu infekčných patogénov prostredníctvom podania imunoglobulínov proti hepatitíde B je len teoretické vzhľadom na aktuálny stav techniky a postupy kontroly kvality.

Žiadateľ usudzoval, že nie sú k dispozícii žiadne nové informácie o tolerancii, ktoré by naznačovali zmenu bezpečnostného profilu lieku UMAN BIG. Podľa žiadateľa vlastnosti lieku, dostupné bezpečnostné údaje a celkový zavedený bezpečnostný systém si nevyžadujú žiadne odporúčania pre ďalšie aktivity zamerané na minimalizáciu rizík.

Skupina BPWP usúdila, že údaje o bezpečnosti po uvedení lieku na trh získané len v jednom členskom štáte EÚ môžu byť dostatočné na definovanie bezpečnostného profilu lieku pod podmienkou, že kvalita týchto údajov a systém farmakovigilancie sú dostatočné.

Výbor CHMP poznamenal, že aktívny farmakovigilančný systém je zavedený v Taliansku od roku 1975 a zaručuje prísnu kontrolu nežiaducich účinkov spojených s liekmi a talianska farmakovigilančná databáza neobsahuje jediný záznam o podozrivej nežiaducej reakcii spojenej s liekom UMAN BIG, čo je v súlade s prehlásením žiadateľa o bezpečnosti lieku UMAN BIG. Výbor CHMP z tohto dôvodu bol názoru, že predložené bezpečnostné údaje mapujúce situáciu po uvedení lieku na trh sú dostatočné na zhodnotenie bezpečnostného profilu lieku, a to aj vtedy, ak pochádzajú z jedného členského štátu EÚ.

3. Nemali by pre tento liek byť predložené neklinické bezpečnostné údaje špecifické pre tento liek v súlade s bodom 5.3 hlavného SPC pre ľudský imunoglobulín na IV podávanie lieku?
A v prípade, že áno, neklinické štúdie akého druhu majú byť vykonané?

Skupina BPWP usúdila, že údaje z predklinických štúdií neposkytujú žiadne ďalšie informácie týkajúce sa skutočného imunoglobulínu a že často sú potrebné údaje o pomocných látkach. Liek UMAN BIG obsahuje ako pomocnú látku glycín, prírodnú aminokyselinu, a preto sa neočakáva, že by spôsobovala nejaké problémy.

Výbor CHMP usúdil, že na základe 28 rokov klinických skúseností s existujúcou liekovou formou lieku UMAN BIG sa bezpečnosť lieku u ľudí môže považovať za dôkladne vyskúšanú. Výbor CHMP bol tiež toho názoru, že nové predklinické skúmanie by v tejto chvíli nebolo odôvodnené vzhľadom na rozsiahle klinické použitie a podporné farmakovigilančné údaje.

4. Považuje skupina BPWP za potrebné pripraviť osobitné oznámenie o pokynoch ku klinickému výskumu imunoglobulínov hepatitídy B odvodených z ľudskej plazmy na to, aby poukázala na požiadavky týkajúce sa najmä formy klinických štúdií a požadovaných bezpečnostných údajov pre uvádzané indikácie?

Skupina BPWP poznamenala, že takéto pokyny by neboli užitočné v súvislosti s aktuálnymi žiadosťami, ale pre kombinované pokyny o údajoch, ktoré sa očakávajú v rámci podpory žiadostí týkajúcich sa špecifických imunoglobulínov proti hepatitíde B, ovčím kiahňam, tetanu, kliešťovej encefalitíde a besnote, pre ktoré existuje v súčasnosti len hlavné SPC.

Výbor CHMP plne podporuje prípravu kombinovaných pokynov o špecifických imunoglobulínoch za účelom toho, aby sa zjednotili požiadavky na udelenie povolenia na uvedenie na trh.

Na záver si výbor CHMP vyžiadal odpoveď od Pracovnej skupiny pre krvné produkty na štyri otázky vznesené v rámci diskusie a zaznamenal pozitívne stanovisko týkajúce sa lieku UMAN BIG prijaté skupinou BPWP v správe z 27. novembra 2008. Výbor CHMP poznamenal, že v priebehu 28 rokov rozsiahlej klinickej praxe so širokým klinickým používaním lieku v predvákcináčnom a povákcináčnom období neboli vznesené žiadne obavy týkajúce sa bezpečnosti lieku, a že v súvislosti s liekom UMAN BIG talianska farmakovigilančná databáza neobsahuje žiadny náznak o podozrivom

nežiaducom účinku. Výbor CHMP taktiež vzal na vedomie prísluš vykonať pozorovaciu štúdiu na novorodencoch s matkami prenášajúcimi vírus hepatitídy B. Výbor CHMP usúdil, že účinnosť v požadovaných indikáciách bola preukázaná na základe predloženej FK štúdie a údajov z literatúry. Výbor CHMP je toho názoru, že podiel prínosu a rizík lieku sa dá považovať za pozitívny a liek je možné schváliť.

ODÔVODNENIE STANOVISKA

Nakoľko

- výbor CHMP usúdil, že údaje vyplývajúce zo situácie po uvedení lieku na trh, ktoré boli predložené, sú vhodné na stanovenie pozitívneho bezpečnostného profilu lieku UMAN BIG,

- výbor CHMP usúdil, že bezpečnostný profil lieku UMAN BIG je uspokojivý pre indikácie uvádzané v SPC,

- výbor CHMP usúdil, že podiel prínosu a rizík lieku UMAN BIG je pozitívny,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenia na uvedenie lieku UMAN BIG na trh, v prílohe III sa nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov v zmysle konečných verzií dosiahnutých počas postupu koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA III.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A
PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie balenia a písomná informácia pre používateľov sú výslednou verziou dosiahnutou počas postupu koordinačnej skupiny.