

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za
promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Cymevene i.v. in povezanih imen (glejte Prilogo I)

15. septembra 2014 je Evropska komisija v imenu vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom Evropski agenciji za zdravila predložila napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES z namenom uskladitve nacionalnega povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo zdravila Cymevene i.v. in povezanih imen, katerih imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je F. Hoffman – La Roche Ltd. Napotitveni postopek je bil sprožen na sestanku decembra 2014.

Zdravilo Cymevene i.v. je bilo najprej odobreno v Združenem kraljestvu 15. junija 1988; ta datum označuje njegov mednarodni datum rojstva (International Birth Date – IBD). Nacionalna odobritev je bila pridobljena v večini evropskih držav. Zdravilo Cymevene i.v. je bilo odobreno v vseh državah članicah EU, razen v Latviji, na Malti in v Sloveniji.

Zdravilo Cymevene i.v. vsebuje ganciklovir, sintetični analog 2'-deoksigvanozina, ki zavira replikacijo virusov herpesa. Občutljivi humani virusi vključujejo humani citomegalovirus (HCMV), virus herpesa simpleksa tip 1 in tip 2 (HSV-1 in HSV-2), humani virus herpesa tip 6, tip 7 in tip 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epstein-Barr (EBV), virus varicella zoster (VZV) in virus hepatitisa B.

Zdravilo Cymevene i.v. se daje parenteralno z enourno intravensko infuzijo. Zdravilo je na voljo v 10 ml vialah kot prašek za koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje. Edina razpoložljiva jakost je 500 mg.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil dokumentacijo v podporo obema indikacijama zdravljenja in preprečevanja bolezni CMV.

Glede zdravljenja odraslih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel študije pri bolnikih z AIDS-om. V obdobju od 1986 do 1996 je bilo pri bolnikih z AIDS-om izvedenih deset kliničnih študij. Večinoma je šlo za odprte nadzorovane študije. V večini študij učinkovitosti ganciklovirja so preučevali odmerke 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i.v. dvakrat dnevno 2 tedna (indukcijsko zdravljenje) in poznejše vzdrževalne odmerke 5 mg/kg ali 6 mg/kg za zdravljenje CMV-retinitisa pri bolnikih z AIDS-om. Rezultati teh študij so pokazali ugodne učinke na napredovanje bolezni, ponovitve okužb CMV in pojavnost bolezni.

Smernice priporočajo zdravljenje bolezni CMV pri prejemnikih presajenih matičnih celic (SCT) in presajenih čvrstih organov (SOT), podatki v podporo predlagani indikaciji so pridobljeni iz objavljene literature.

Ni študij zdravljenja CMV pri prejemnikih presajenih matičnih celic, ki bi jih sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Različne smernice za klinično zdravljenje priporočajo ustrezno zdravljenje in preprečevanje bolezni CMV pri prejemnikih presajenih matičnih celic. Izveden je bil en nesistematičen pregled diagnoze, preprečevanja in zdravljenja bolezni CMV pri prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT). Pri prejemnikih alogenskih HSCT so rezultati pregleda pokazali, da je treba bolezen CMV zdraviti s protivirusnimi zdravili, kot sta ganciklovir ali foskarnet, z 2–3 tedni indukcijskega zdravljenja, čemur sledijo 3–4 tedni vzdrževalnega zdravljenja.

Ni študij zdravljenja CMV pri onkoloških bolnikih, ki bi jih sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Smernice za zdravljenje¹ priporočajo uporabo ganciklovirja za profilakso CMV pri prejemnikih presajenih alogenskih matičnih celic in pri bolnikih, ki se zdravijo z alemtuzumabom.

Ni študij zdravljenja CMV pri prejemnikih presajenih matičnih celic, ki bi jih sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vendar različne smernice za klinično zdravljenje svetujejo ustrezno zdravljenje in preprečevanje bolezni CMV pri teh bolnikih.

Za preprečevanje bolezni CMV je ganciklovir indiciran le pri bolnikih s presaditvijo in bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za zdravljenje raka. Klinične študije so vključevale le bolnike s hematološkimi malignostmi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navaja, da pri drugih onkoloških bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, ni rutinske potrebe po profilaksi CMV, lahko pa ta koristi nekaterim bolnikom z visokim tveganjem, kot so azijski bolniki, zlasti tisti, ki prejemajo rituksimab ali kemoterapijo hiperCVAD.

Pri bolnikih z AIDS-om preprečevanje bolezni CMV ni več priporočljivo, saj je pri njih visokoaktivna antiretrovirusna terapija (HAART) zmanjšala tveganje za bolezen CMV. Pred uvedbo terapije HAART se je pri približno 30 % bolnikov z AIDS-om pojavil CMV-retinitis, zaradi česar je bila profilaksa CMV nujna.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni izvedel formalnih študij v populaciji pediatričnih bolnikov. Dopolnjena terapevtska indikacija (in odmerjanje) pri mladostnikih od 12. leta dalje temelji na študijah ganciklovirja, ki jih niso sponzorirala podjetja, in smernicah za zdravljenje². Merila za vključevanje v študije ganciklovirja na podlagi starosti ustreznih bolnikov so spremenljiva. Nekatere študije se izvajajo prvenstveno na odraslih, vendar vključujejo tudi otroke. Kljub omejenim podatkom je po mnenju odbora CHMP oceno razmerja med tveganji in koristmi ter odmerjanje mogoče razširiti tudi na mladostnike, stare 12 let in več, saj je treba upoštevati veliko resnost bolezni, za katero je zdravilo indicirano.

Uporabo ganciklovirja pri pediatričnih bolnikih s presaditvijo in bolnikih z AIDS-om/virusom HIV priporočajo veljavne smernice za zdravljenje. Varnost in učinkovitost ganciklovirja pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Dodatne podatke za to populacijo bo treba predložiti v skladu z ustreznim regulativnim postopkom.

Odbor CHMP je po oceni vseh trenutno razpoložljivih podatkov zaključil, da je treba usklajeno terapevtsko indikacijo za zdravilo Cymevene i.v. dopolniti, kot sledi:

Zdravilo Cymevene je indicirano pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje za:

- zdravljenje citomegalovirusne bolezni (CMV) pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom;
- preprečevanje bolezni CMV pri bolnikih z imunosupresijo kot posledico jemanja zdravil (na primer po presaditvi organa ali kemoterapiji za zdravljenje raka).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in načini uporabe

Usklajene informacije o odmerjanju je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavil za vsako indikacijo posebej, tj. standardni odmerek za zdravljenje bolezni CMV pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje z normalnim delovanjem ledvic in standardni odmerek za preprečevanje bolezni CMV pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje z normalnim delovanjem ledvic, ki uporabljajo profilakso ali preventivno zdravljenje.

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

² Ameriško ministrstvo za zdravje in človeške vire. Odbor za opurtunistične okužbe pri otrocih, ki so izpostavljeni virusu HIV in okuženi z njim. 2013 [citirano aprila 2014].

Na voljo so navodila za posebno odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic, starejših ljudeh in pediatričnih bolnikih. Priporočila za odmerjanje, ki jih je priporočil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so v skladu z indikacijami. Zdravilo Cymevene je indicirano za uporabo pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje. Predloženi so klinične študije, farmakodinamični podatki in smernice za zdravljenje v podporo uporabi enakega odmerka pri odraslih in mladostnikih za zdravljenje in preprečevanje bolezni CMV.

Zdravilo Cymevene se sme dajati samo z enourno intravensko infuzijo. Visok pH ganciklovirja lahko povzroči močno draženje tkiv, če se zdravilo daje z intramuskularno ali subkutano injekcijo, poleg tega se lahko poveča toksičnost, če intravensko dajanje poteka hitro. Podana so bila opozorila glede potrebe po dajanju zdravila Cymevene z enourno intravensko infuzijo in glede nevarnosti, povezanih z drugimi načini ali hitrostmi dajanja. Usklajeno je bilo tudi besedilo o previdnostnih ukrepih pri ravnanju z zdravilom.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Ni bilo bistvenih razlik med obstoječimi besedili v posameznih državah članicah. Dve kontraindikaciji sta bili vendarle umeščeni v to poglavje, in sicer navzkrižna preobčutljivost in dojenje.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Informacije o nosečnosti in dojenju so se razlikovale med posameznimi državami članicami. Odbor CHMP je potrdil skupno besedilo.

Varnost ganciklovirja za uporabo pri nosečnicah ni bila dokazana. Vendar pa ganciklovir zlahka pronica skozi človeško posteljico. Pri študijah na živalih je bil ganciklovir povezan z reproduktivno toksičnostjo in teratogenostjo. Ganciklovir se zato ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če klinična potreba po zdravljenju ženske odtehta potencialno teratogeno tveganje za plod.

Ni znano, ali se ganciklovir izloča v materino mleko, vendar možnosti, da se ganciklovir izloča v materino mleko in da utegne povzročiti resne neželene učinke na dojenem otroku, ni mogoče izključiti. Zato je treba med zdravljenjem z ganciklovirjem prekiniti dojenje.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Predloženi so bili tudi podatki o varnosti in učinkovitosti iz študij valganciklovirja pri otrocih, kolikor so bili ustrezni za varnost in učinkovitost ganciklovirja (klinična uporaba valganciklovirja, predzdravila ganciklovirja, je bila odobrena v EU za pediatrične prejemnike presajenih čvrstih organov za preprečevanje bolezni CMV). Odbor CHMP je menil, da so ti dodatki k informacijam o varnosti pomembni, in jih je sprejel.

Označevanje

V okviru postopka je bilo pregledano označevanje in uvedene so bile spremembe, predvsem zaradi uskladitve s predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Navodilo za uporabo

Po spremembi povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo ustrezno spremenjeno tudi navodilo za uporabo. Končno besedilo navodila za uporabo je potrdil odbor CHMP.

KAKOVOST – MODUL 3

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil predlog za uskladitev modula kakovosti.

Na podlagi pregleda podatkov je odbor CHMP sprejel usklajen modul 3.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Odbor CHMP je na podlagi ocene predlogov in odgovorov imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom ter razprav v odboru potrdil usklajene sklope dokumentov z informacijami o zdravilu za zdravilo Cymevene i.v. in povezana imena.

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- namen napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;

odbor CHMP je menil, da se razmerje med tveganji in koristmi zdravila Cymevene i.v. in povezanih imen šteje za ugodno. Odbor CHMP je sprejel pozitivno mnenje, v katerem je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo opredeljeni v Prilogi III k mnenju odbora CHMP o zdravilu Cymevene i.v. in povezanih imenih (glejte Prilogo I).