

## **DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE  
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>EU/EGS</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za</u></b><br><b><u>promet z zdravilom</u></b>                      | <b><u>Predlagatelj</u></b>                                                                | <b><u>Izmišljeno im</u></b><br><b><u>Ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska</u></b><br><b><u>oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> | <b><u>Vsebina</u></b><br><b><u>koncentracija</u></b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Avstrija                                             |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | UMAN BIG 180<br>I.E./ml<br>Injektionslösung      | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Danska                                               |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | UMAN BIG                                         | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Nemčija                                              |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | UMAN BIG                                         | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Madžarska                                            |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | Umanbig 180<br>NE/ml                             | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Italija                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) -<br>ITALIJA |                                                                                           | UMAN BIG                                         | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Poljska                                              |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | UMAN BIG                                         | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Portugalska                                          |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | UMAN BIG                                         | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |
| Slovenija                                            |                                                                                              | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA |                                                  | 180 IU/ml            | Raztopina za<br>injiciranje                        | Intramuskularna<br>uporaba                          | 180 IU/ml<br>540IU/3ml                               |

| <b>Država članica<br/>EU/EGS</b> | <b>Imetnik dovoljenja za<br/>promet z zdravilom</b> | <b>Predlagatelj, ime in<br/>naslov podjetja</b>                                           | <b>Izmišljeno ime</b>                          | <b>Jakost</b> | <b>Farmacevtska<br/>oblika</b> | <b>Pot uporabe<br/>zdravila</b> | <b>Vsebina<br/>koncentracije</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Švedska                          |                                                     | Kedrion S.p.A.<br>Loc Ai Conti 55051<br>Castelvecchio Pascoli,<br>Barga (Lucca) - ITALIJA | Umanbig 180<br>IU/ml solution for<br>injection | 180 IU/ml     | Raztopina za<br>injiciranje    | Intramuskularna<br>uporaba      | 180 IU/ml<br>540IU/3ml           |

**DODATEK II**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

## **ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

### **SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA UMAN BIG**

Zdravilo UMAN BIG je iz plazme pridobljen zdravilni pripravek imunoglobulinov (predvsem imunoglobulin G) z natančno določeno visoko vsebnostjo protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B. Zdravilo UMAN BIG spada v farmakološko skupino imunskih serumov in za človeka specifičnih imunoglobulinov za intramuskularno dajanje ter vsebuje 100–180 g/l plazemskih beljakovin, kjer je vsaj 90 % imunoglobulina G. Specifična nevtralizacijska protitelesa proti virusu hepatitisa B so prisotna v koncentraciji, ki znaša najmanj 180 ME/ml. Zdravilo je v prometu od leta 1979, in sicer za intramuskularno uporabo. Zdravilo UMAN BIG se proizvaja iz velikih zbirov človeške plazme v konsolidiranem in validiranem industrijskem postopku, ki zagotavlja tako skladnost z zahtevami Evropske farmakopeje kot tudi ponovljivost kakovostnih značilnosti, torej doslednost biološkega odziva. Vloga za zdravilo UMAN BIG 180 ME/ml raztopina za injiciranje je bila predložena v postopku medsebojnega priznavanja na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je odobrila referenčna država članica (Italija) dne 2. junija 1979.

Ugovarjajoča država članica, Grčija, je opozorila na morebitno resno tveganje za javno zdravje, povezano z zasnovo predložene študije farmakokinetike, ki je bila izdelana za podporo začetni vlogi, saj je bila v študijo farmakokinetike vključena populacija, drugačna od tiste, za katero je zdravilo UMAN BIG namenjeno, in ker je bilo uporabljeno odmerjanje drugačno od tistega, opisanega v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Grčija je menila, da je sprememba v delovanju jeter pogost vzrok spremenjene farmakokinetike zdravila in da je bil odmerek v študiji farmakokinetike veliko večji od priporočenega odmerka v ustreznem temeljnem in predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zato rezultatov študije ni mogoče ekstrapolirati na populacijo, za katero je zdravilo namenjeno, tako da raven zaščitnih protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B v tej populaciji posledično ni znana, prav tako pa ni znano niti, ali priporočeni odmerek iz temeljnega povzetka glavnih značilnosti zdravila lahko zajamči ustrezno raven protiteles za preprečevanje hepatitisa B pri odraslih in hemodializiranih bolnikih, pa tudi pri novorojenčkih mater, ki prenašajo virus hepatitisa B. Predlagatelj se je med postopkom referenčne države članice zavezal k izvedbi opazovalne študije na novorojenčkih, katerih matere prenašajo virus hepatitisa B. Protokol študije je bil predložen referenčni državi članici in vsem zadevnim državam članicam.

Čeprav je referenčna država članica zaključila, da so bili zadržki odpravljeni rešeni, je ugovarjajoča zadevna država članica še vedno menila, da so za to zdravilo odkrili morebitno resno tveganje za javno zdravje v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo. Zaradi tega je bil postopek oktobra 2008 predložen odboru CHMP. Po napotitvi zadeve odboru CHMP je Odbor upošteval stališči referenčne države članice in ugovarjajoče zadevne države članice ter se odločil, da sprejme seznam vprašanj, ki ga je predal Delovni skupini za krvne proizvode, da bi mu ta podala svoje stališče glede točno določenih vprašanj, ki se nanašajo na to zdravilo, in glede vprašanj, ki se nanašajo na imunoglobuline na splošno.

#### **Povzetek poročila Delovne skupine za krvne proizvode in stališče odbora CHMP:**

1. Ali sta ena sama farmakokinetična študija v populaciji in shema odmerjanja, ki je drugačna od tiste v dovoljenju za promet z zdravilom, primerna in zadostna za podporo učinkovitosti vseh predvidenih indikacij v evropskem temeljnem povzetku glavnih značilnosti zdravila za imunoglobuline, ne da bi bila pri tem potrebna specifična klinična preizkušanja učinkovitosti?

Predlagatelj je navedel, da je edino pomembno merilo učinkovitosti za to vrsto zdravil raven zaščitnih protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B, ki se doseže v plazmi, saj po uvajanju cepljenja ni več mogoče ovrednotiti učinkovitosti zdravila na podlagi pojavnosti novih okužb. Predlagatelj je poleg tega kot bibliografske reference predložil več kliničnih študij, izvedenih na populacijah, ki so reprezentativne za populacije, navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila, in ki potrjujejo učinkovitost zdravila UMAN BIG pri zahtevanih indikacijah. Predlagatelj je prav tako dokazal, da po uvedbi cepljenja ni mogoče izvesti nobene klinične študije v kateri koli populaciji, vključeni v indikacijo, razen novorojenčkov.

Predlagatelj je predložil podatke iz farmakokinetične študije KB-036, v kateri so ovrednotili farmakokinetični profil imunoglobulinov proti hepatitisu B pri bolnikih brez površinskega antigena virusa hepatitisa B, ki so jim presadili jetra (bolniki OLT), da bi podprli učinkovitost zdravila. Študijo so izvedli v različnih populacijah in pri veliko večjem odmerjanju, kot je bilo priporočeno v ustreznem temeljnem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ker je predlagatelj menil, da se indikacije, odmerjanje in podatki o farmakokinetiki, navedeni v temeljnem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ne nanašajo posebej na to zdravilo, temveč na zdravila, ki so skladna z ustreznimi monografijami Evropske farmakopeje, kot je zdravilo UMAN BIG. Predlagatelj je predložil bibliografske podatke, ki so dokazovali, da farmakokinetika zdravila UMAN BIG v populaciji, v kateri je bila izvedena študija farmakokinetike, natančno ustreza tisti iz študije pri zdravih prostovoljcih. Zaradi tega populacija študije KB-036 ni vplivala na dobljene rezultate, čeprav je predstavljala posebno podskupino bolnikov. Reference iz literature kažejo tudi, da je farmakokinetični profil zdravila UMAN BIG primerljiv s profilom drugih intramuskularnih imunoglobulinskih zdravil proti hepatitisu B.

Predlagatelj je predložil izčrpne objavljene podatke o uporabi zdravila UMAN BIG pri zaščiti novorojenčkov pred hepatitisom B, ki ga lahko dobijo od mater prenašalk površinskega antigena virusa hepatitisa B, s čimer so dokazali njegovo učinkovitost pri tej določeni podskupini populacije. Zdravilo UMAN BIG je prejelo več kot 1 000 italijanskih novorojenčkov, vključenih v študije (objavljene med letoma 1983 in 2001), shema odmerjanja in zaščitni prag (10 m ME/ml) pa sta skladni z določili v trenutno veljavnem temeljnem povzetku glavnih značilnosti zdravila ter predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Glede varnosti in farmakokinetike zdravila UMAN BIG pri novorojenčkih, ki so zdravilo prejeli za preprečevanje prenosa virusa hepatitisa B od mater, okuženih s površinskim antigenom virusa hepatitisa B, obstaja dovolj podatkov. Poleg tega obstajajo tudi prepričljivi dokazi, da je zdravilo UMAN BIG skupaj z aktivno imunizacijo proti virusu hepatitisa B preprečilo prenos virusa hepatitisa B na novorojenčke od mater z antigenom e+ virusa hepatitisa B. Na koncu dokumenti, ki jih citira predlagatelj, dokazujejo, da je zdravilo UMAN BIG preprečilo, da bi novorojenčki mater, okuženih z antigenom e virusa hepatitisa B, sami postali kronični prenašalci površinskega antigena virusa hepatitisa B.

Delovna skupina za krvne proizvode je ugotovila, da zdravilo UMAN BIG ustreza monografiji Evropske farmakopeje (0722) in da je v študiji pri stabiliziranih bolnikih po presaditvi jeter, ki nimajo površinskega antigena/antigena e virusa hepatitisa B, pokazalo farmakokinetični in varnostni profil, ki sta v pričakovanih razponih za imunoglobuline. Dosegli so ravni protiteles, ki so znašale  $\geq$  100 ME/ml. Predlagatelj je poleg tega predložil objavljene podatke iz študij, ki jih ni vodil sponzor in so se nanašale na uporabo zdravila UMAN BIG za zaščito pred hepatitisom B pri približno 1 000 novorojenčkih mater, ki so prenašale površinski antigen virusa hepatitisa B. Shema odmerjanja in zaščitni prag sta bili skladni s trenutno veljavnim temeljnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Delovna skupina za krvne proizvode je na podlagi dokazovanja načela, ki velja za vse imunoglobuline, menila, da je predložitev ene same farmakokinetične študije sprejemljiva.

Odbor CHMP je ugotovil, da se zdravilo UMAN BIG proizvaja iz velikih zbirov človeške plazme v konsolidiranem in validiranem industrijskem postopku ter da je skladnost zdravila UMAN BIG z monografijami Evropske farmakopeje dobro znana. Farmakokinetična študija KB-036 kaže, da protitelesa proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B v zdravilu UMAN BIG ohranjajo kinetični profil naravnih protiteles in da celotni postopek proizvodnje ne vpliva na njihove lastnosti ali celovitost imunoglobulinske molekule ter zato ne spremeni biološkega odziva. Farmakokinetično obnašanje, še posebno z vidika razpolovne dobe protiteles proti hepatitisu B in ohranjanja zaščitnega titra protiteles, se lahko upošteva kot sprejemljiv nadomestni označevalec učinkovitosti. Odbor CHMP je prav tako ugotovil, da se je predlagatelj zavezal k izvajanju opazovalne študije pri novorojenčkih, katerih matere so prenašalke virusa hepatitisa B. Zaradi tega je odbor CHMP menil, da te ugotovitve skupaj s skladnostjo z zahtevami Evropske farmakopeje glede jakosti in dolgotrajnega učinka pri klinični uporabi podpirajo učinkovitost zdravila in indikacij, ki so navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila, in menil, da je predložitev ene same študije farmakokinetike sprejemljiva.

2. Ali so podatki o varnosti po izdaji dovoljenja za promet, pridobljeni iz samo ene države EU, zadostni za opredelitev varnostnega profila zdravila?

Predlagatelj je predložil povzetek razpoložljivih podatkov o izkušnjah po izdaji dovoljenja za promet za zdravilo UMAN BIG in zdravila IMMUNOHB (druga trgovska znamka enakega zdravila z enakimi velikostmi pakiranja in koncentracijo, ki ga proizvajajo isti proizvodni obrati po istem proizvodnem postopku) kažejo, da je bilo med junijem 1995 in decembrom 2007 po svetu prodanih približno 143 381 160 ME zdravil IMMUNOHB in približno 11 695 680 ME zdravila UMAN BIG. Predlagatelj je predložil tudi podatke o izpostavljenosti, v katerih je navedeno, da so bolniki prejeli vsega skupaj približno 143 589 injekcij. V tem času predlagatelj prek literature ali od regulativnih organov, zdravnikov, farmacevtov ali bolnikov ni prejel nobenih obvestil o neželenih učinkih, povezanih z zdravili IMMUNOHB in UMAN BIG. Iskanje po literaturi o specifičnih imunoglobulinih za intramuskularno dajanje je v glavnem pokazalo zadovoljiv profil prenašanja in varnosti, tudi kadar so opazili blage do zmerne neželene učinke. Poročali so tudi o omejenem številu primerov slabosti, bruhanja, hipotenzije, tahikardije, alergičnih ali anafilaktičnih reakcij. Poleg tega je tveganje morebitnega prenosa kužnih povzročiteljev z dajanjem imunoglobulinov proti virusu hepatitisa B zaradi vrhunskega znanja in postopkov za nadzorovanje kakovosti samo teoretično.

Predlagatelj je zaključil, da ni na voljo novih podatkov o prenašanju zdravila, ki bi kazali na spremembo varnostnega profila zdravila UMAN BIG. Po mnenju predlagatelja, lastnosti zdravila, razpoložljivi varnostni podatki in celotni varnostni sistem ne upravičujejo nobenih priporočil glede nadaljnjih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Delovna skupina za krvne proizvode je menila, da podatki o varnosti zdravila po izdaji dovoljenja za promet, ki so bili pridobljeni samo v eni državi članici EU, lahko zadostujejo za opredelitev varnostnega profila zdravila, če velja, da sta kakovost podatkov in sistema farmakovigilance zadostni.

Odbor CHMP je ugotovil, da je v Italiji prisoten aktiven sistem farmakovigilance od leta 1975, kar zagotavlja strogo nadzorovanje neželenih učinkov, ki so povezani z zdravili, in da zbirka podatkov italijanske farmakovigilance ne vsebuje niti enega suma na neželeni učinek, ki bi bil povezan z zdravilom UMAN BIG, kar je skladno z izjavo predlagatelja o varnosti zdravila UMAN BIG. Odbor CHMP je zaradi tega menil, da predlagani podatki o varnosti zdravila po izdaji dovoljenja za promet zadostujejo za ovrednotenje varnostnega profila zdravila, tudi če izvirajo iz ene same države članice EU.

3. Ali je treba pri tem zdravilu skladno s točko 5.3 temeljnega povzetka glavnih značilnosti za humani imunoglobulin za IV. dajanje predložiti tudi neklinične in za zdravilo specifične varnostne podatke? Če je odgovor pritrdilen, kakšno vrsto nekliničnih študij je treba izvesti?

Delovna skupina za krvne proizvode je menila, da podatki iz predkliničnih študij ne dajejo dodatnih informacij glede dejanskega imunoglobulina in da so pogosto potrebni podatki o pomožnih snoveh. Zdravilo UMAN BIG vsebuje kot pomožno snov glicin, naravno aminokislino, zaradi česar ni pričakovati povzročanja težav.

Odbor CHMP je menil, da se lahko na podlagi 28 let kliničnih izkušenj z obstoječo formulacijo zdravila UMAN BIG privzame, da je bila varnost pri ljudeh obsežno ovrednotena. Odbor CHMP je na podlagi obsežne klinične uporabe in podpornih podatkov o farmakovigilanci tudi menil, da nova predklinična preiskava v tem trenutku ne bi bila upravičena.

4. Ali Delovna skupina za krvne proizvode meni, da je treba sestaviti posebno opombo za smernice o kliničnem preiskovanju imunoglobulinov proti hepatitisu B, pridobljenih iz človeške plazme, da bi začrtali zahteve, še posebej glede zasnove kliničnih študij in potrebnih varnostnih podatkov za zahtevane indikacije?

Delovna skupina za krvne proizvode je ugotovila, da smernice ne bi pripomogle k trenutno predloženim vlogam, temveč da je potrebna kombinirana smernica o podatkih, ki se pričakujejo v podporo vlogam za določene imunoglobuline proti hepatitisu B, noricam, tetanusu, encefalitisu, ki ga prenašajo klopi, in steklini, za katere trenutno obstaja le temeljni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

CHMP v celoti podpira razvoj kombinirane smernice za specifične imunoglobuline, da bi uskladił zahteve za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom.

Na koncu je odbor CHMP za nasvet o štirih vprašanjih za razpravo prosil Delovno skupino za krvne proizvode in upošteval pozitivno priporočilo v prid zdravilu UMAN BIG, ki ga je v poročilu z dne 27. novembra 2008 podala Delovna skupina za krvne proizvode. Odbor CHMP je ugotovil, da se v 28 letih obširne klinične prakse ni pojavilo nobeno sporno vprašanje glede varnosti po obširni uporabi v času pred cepljenjem in po njem ter da italijanska zbirka podatkov o farmakovigilanci ne vsebuje niti enega znaka suma na kakršne koli neželene učinke, povezane z zdravilom UMAN BIG. Odbor CHMP je prav tako ugotovil, da se je predlagatelj zavezal k izvedbi opazovalne študije pri novorojenčkih, katerih matere so prenašalke virusa hepatitisa B. CHMP je menil, da je učinkovitost pri zahtevanih indikacijah dokazana na podlagi predložene farmakokinetične študije in podatkov iz literature. Zaradi tega odbor CHMP meni, da se lahko razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo upošteva kot pozitivno in da se lahko zdravilo odobri.

## **PODLAGA ZA MNENJE**

Ob upoštevanju, da:

- je CHMP menil, da predloženi podatki o varnosti zdravila po izdaji dovoljenja za promet zadostujejo za ugotovitev pozitivnega varnostnega profila zdravila UMAN BIG,

- je CHMP menil, da je profil učinkovitosti zdravila UMAN BIG zadovoljiv za indikacije, ki so navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila,

- je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo UMAN BIG pozitivno,

je CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, kakor je omenjeno v Dodatku III za zdravilo UMAN BIG.

### **DODATEK III**

#### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine.