

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Cymevene i.v. och associerade namn (se bilaga I)

På uppdrag av alla innehavare av godkännande för försäljning lade Europeiska kommissionen fram en hänskjutning till Europeiska läkemedelsmyndigheten den 15 september 2014 i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG, för att harmonisera de nationella produktresuméerna, märkningarna och bipacksedlarna till läkemedlen, Cymevene i.v. och associerade namn för vilka innehavaren av godkännande för försäljning är F. Hoffman – La Roche Ltd. Hänskjutningsförfarandet inleddes vid mötet i december 2014.

Cymevene i.v. godkändes först i Förenade kungariket den 15 juni 1988, vilket markerar dess IBD (International Birth Date). Nationellt godkännande har erhållits i de flesta EU-länder. Cymevene i.v. har godkänts i samtliga av EU:s medlemsländer utom Lettland, Malta och Slovenien.

Cymevene i.v. innehåller ganciklovir, en syntetisk analog av 2'-deoxyguanosin som hämmar replikationen av herpesvirus. Känsliga mänskliga virus är bl.a. humant cytomegalovirus (HCMV), herpes-simplexvirus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus -6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrvirus (EBV), varicella-zostervirus (VZV) och hepatit B-virus.

Cymevene i.v. administreras parenteralt genom intravenös infusion under 1 timme. Läkemedlet finns i injektionsflaskor på 10 ml som pulver för koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det finns i en enda styrka på 500 mg.

Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning av läkemedel lämnade in dokumentation till stöd för båda indikationerna för behandling och förebyggande av CMV-sjukdom.

För behandling av vuxna har innehavaren av godkännande för försäljning utfört studierna på patienter med aids. Tio kliniska studier utfördes under perioden mellan 1986 och 1996 på patienter med aids. De flesta av dessa studier var öppna kontrollerade studier. I de flesta av studierna utvärderades effekten av ganciklovir 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg i form av i.v. doser två gånger om dagen under 2 veckor (induktionsbehandling) och senare 5 mg/kg eller 6 mg/kg i form av underhållsdoser för behandling av CMV-retinit hos patienter med aids. Resultaten av dessa studier visade på en gynnsam effekt på sjukdomens utveckling, återfallen av CMV-infektioner och sjukdomens incidens.

Behandling av CMV-sjukdomen hos stamcellstransplanterade (SCT) och organtransplanterade (SOT) patienter rekommenderas i riktlinjer, medan uppgifterna till stöd för den föreslagna indikationen kommer från publicerad litteratur.

Inga studier av CMV-behandling av stamcellstransplanterade patienter har sponsrats av någon innehavare av godkännande för försäljning. I olika kliniska behandlingsriktlinjer ges råd om lämplig behandling och förebyggande av CMV-sjukdom hos stamcellstransplanterade patienter. En icke-systematisk granskning av diagnos, förebyggande och behandling av CMV-sjukdomen hos hematopoietiska stamcellstransplanterade (HSCT) patienter utfördes. För allogena HSCT-patienter drog man i granskningen slutsatsen att CMV-sjukdom bör behandlas med antivirala substanser såsom ganciklovir eller foscarnet med 2-3 veckors induktionsbehandling följt av 3-4 veckors underhållsbehandling.

Inga studier av CMV-behandling av onkologipatienter har sponsrats av någon innehavare av godkännande för försäljning. I behandlingsriktlinjer¹ rekommenderas användning av ganciklovir för CMV-profylax hos allogena stamcellstransplanterade patienter och hos patienter som får alemtuzumab-behandling.

Inga studier av CMV-behandling av stamcellstransplanterade patienter har sponsrats av någon innehavare av godkännande för försäljning men i olika kliniska behandlingsriktlinjer ges råd om lämplig behandling och förebyggande av CMV-sjukdom hos dessa patienter.

För förebyggande av CMV-sjukdomen är ganciklovir endast indicerat för transplantationspatienter och kemoterapibehandlade patienter. De kliniska prövningarna innefattade endast patienter med hematologisk malignitet. Innehavare av godkännande för försäljning menar att andra kemoterapibehandlade onkologipatienter inte behöver CMV-profylax som rutin men att vissa högriskpatienter, såsom asiatiska patienter, särskilt de som får rituximab eller hyper-CVAD-kemoterapi, kan dra fördel av denna.

Vad gäller aidspatienter rekommenderas inte längre förebyggande av CMV-sjukdom eftersom den högaktiva antiretrovirala terapin (HAART) har sänkt risken för CMV-sjukdom hos patienter med aids. Innan HAART infördes upplevde cirka 30 procent av aidspatienterna CMV-retinit, vilket gjorde CMV-profylax nödvändig.

Innehavaren av godkännande för försäljning har inte utfört formella studier i den pediatrika patientpopulationen. Den ändrade behandlingsindikationen (och doseringen) för ungdomar från 12 års ålder bygger på icke-företagssponsrade ganciklovir-studier och behandlingsriktlinjer². Inklusionskriterierna varierar för åldern på patienter som kan komma i fråga i ganciklovir-studier. Vissa av studierna utfördes främst på vuxna, men innefattade även barn. Även om uppgifterna är sparsamma anser CHMP att nytta-riskslutsatsen och doseringen kan extrapoleras till ungdomar från 12 års ålder med tanke på den mycket allvarliga sjukdom det är indicerat för.

Användning av ganciklovir till pediatrika transplantationspatienter och patienter med aids/hiv rekommenderas i de aktuella styrande behandlingsriktlinjerna. Säkerhet och effekt för ganciklovir har inte fastställts för barn under 12 års ålder. Kompletterande data i denna population måste i framtiden lämnas in via lämpligt föreskrivet förfarande.

Efter att ha bedömt samtliga aktuella tillgängliga uppgifter drog CHMP slutsatsen att den harmoniserade behandlingsindikationen för Cymevene i.v. bör ändras såsom följer:

Cymevene är indicerat för vuxna och ungdomar från 12 års ålder för:

- *behandling av cytomegalovirus-sjukdom (CMV) hos patienter med skadat eller försvagat immunsystem,*
- *förebyggande av CMV-sjukdom hos patienter med läkemedelsinducerad immunsuppression (exempelvis efter organtransplantation eller kemoterapi för cancer).*

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel ska beaktas.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade den harmoniserade informationen om dosering per indikation, dvs. standarddosering för behandling av CMV-sjukdom hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med normal njurfunktion och standarddosering för förebyggande av CMV-sjukdom hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med normal njurfunktion med hjälp av profylax eller förebyggande behandling.

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

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children. 2013 [anförst april 2014].

Särskilda doseringsanvisningar för patienter med nedsatt njurfunktion, äldre personer och pediatrika patienter tillhandahålls. Doseringsrekommendationerna från innehavaren av godkännandet för försäljning överensstämmer med indikationerna. Cymevene är indicerat för användning av vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Kliniska studier, farmakodynamiska data och behandlingsriktlinjer tillhandahålls till stöd för användning av samma dos för vuxna och ungdomar för behandling och förebyggande av CMV-sjukdom.

Cymevene får endast ges genom intravenös infusion under 1 timme. Ganciklovirs höga pH-värde kan orsaka svår vävnadsirritation om produkten ges genom intramuskulär eller subkutan injektion och toxiciteten kan vara förhöjd om den intravenösa administreringen är snabb. Försiktighetsmeddelande tillhandahålls om behovet att administrera Cymevene genom intravenös infusion under 1 timme och om farorna med andra administreringshastigheter och -vägar. Dessutom har ordalydelsen om försiktighetsåtgärder vid hanteringen av produkten harmoniserats.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Det fanns inga större avvikelser mellan de befintliga ordalydelserna i de enskilda medlemsstaterna. Två kontraindikationer ingick slutligen i detta avsnitt avseende korsöverkänslighet och amning.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Informationen om graviditet och amning var annorlunda i enskilda medlemsstater. CHMP enades om en gemensam ordalydelse.

Säkerheten för ganciklovir vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts. Ganciklovir diffunderas dock lätt över den mänskliga placentan. I djurförsök var ganciklovir associerat med reproduktionstoxicitet och teratogenicitet. Därför bör inte ganciklovir ges till gravida kvinnor om inte det kliniska behovet av att behandla kvinnan är större än den potentiella teratogena risken för fostret.

Det är inte känt om ganciklovir utsöndras i bröstmjolk, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar svåra biverkningar hos det ammade småbarnet kan inte uteslutas. Därför måste amningen avbrytas under behandling med ganciklovir.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Säkerhets- och effektuppgifter från valganciklovir-studier som utförts på barn lades också fram som relevanta för ganciklovirs säkerhet och effekt (den kliniska användningen av valganciklovir, ganciklovirs fördrog, har godkänts inom EU för pediatrika organtransplanterade (SOT) patienter för förebyggande av CMV-sjukdom.) Dessa tillägg till säkerhetsinformationen ansågs relevanta och godkändes av CHMP.

Märkning

Märkningen granskades vid detta förfarande och ändringar infördes, främst för anpassning till mallen för kvalitetsgranskning av dokument (QRD-mallen).

Bipacksedel

Efter alla ändringar av produktresumén infördes även ändringar av bipacksedeln. Bipacksedelns slutgiltiga ordalydelse antogs av CHMP.

KVALITET – MODUL 3

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett förslag för harmonisering av kvalitetsmodulen.

Efter att ha gått igenom uppgifterna antog CHMP en harmoniserad Modul 3.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP harmoniserade uppsättningar av dokument för produktinformation om Cymevene i.v. och associerade namn.

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Hänskjutningen omfattade harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslogs av innehavarna av godkännandet för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet för Cymevene i.v. och associerade namn är gynnsamt. CHMP antog ett positivt yttrande och rekommenderade ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III i CHMP:s yttrande för Cymevene i.v. och associerade namn (se bilaga I).