

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER),
STYRK(A)(OR), ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLE(T)(N) SAMT SÖKANDE
OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels-</u> <u>form</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>	<u>Innehåll</u> <u>(koncentration)</u>
Österrike		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Danmark		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Tyskland		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Ungern		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Italien	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN		UMAN BIG	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Polen		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels-</u> <u>form</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>	<u>Innehåll</u> <u>(koncentration)</u>
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml
Sverige		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning	180 IU/ml 540IU/3ml

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DE VETENSKAPLIGA SLUTSATSERNA OM UMAN BIG

UMAN BIG är ett plasmaderiverat läkemedel som består av immunglobuliner (främst IgG) med en särskilt hög halt av antikroppar mot hepatit B virus ytantigen (HBsAg). UMAN BIG tillhör läkemedelsklassen för immunserum och särskilda immunglobuliner av människa för intramuskulär administrering och innehåller 100–180 g/l plasmaproteiner varav minst 90 procent är immunglobulin G (IgG). Halten av specifika neutraliserande antikroppar mot hepatit B-virus är minst 180 IE/ml. Läkemedlet har sedan 1979 sålts för intramuskulärt bruk. UMAN BIG tillverkas från stora pooler med plasma från människa genom en konsoliderad och validerad industriell process som ser till att kraven i den europeiska farmakopén tillämpas liksom att kvalitetskriterierna är reproducerbara och att det biologiska svaret på så sätt blir konsekvent. Ansökan för UMAN BIG 180 IE/ml injektionslösning lämnades in enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande mot bakgrund av ett godkännande för försäljning beviljat av referensmedlemsstaten (Italien) den 2 juni 1979.

Medlemsstaten Grekland har gjort en invändning på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk med avseende på utformningen av den farmakokinetiska studie som lämnats in som stöd för den ursprungliga ansökan, eftersom studiepopulationen i den farmakokinetiska studien utgörs av en annan patientpopulation än den population som avses använda UMAN BIG och eftersom den administrerade dosen inte följer den angivna doseringen i produktresumén. Grekland ansåg att förändringar i leverfunktionen är en vanlig orsak till att läkemedelsfarmakokinetiken ändras och att doseringen i den farmakokinetiska studien är mycket högre än vad som rekommenderas i den centrala produktresumén och den föreslagna produktresumén. Studieresultaten kan därför inte extrapoleras till den population som avses använda läkemedlet och följaktligen är de skyddande anti-HBs-nivåerna hos populationen som avses använda läkemedlet inte kända. Det är heller inte känt om den dos som rekommenderas i den centrala produktresumén kan garantera en lämplig antikropps nivå för att förhindra hepatit B-virus hos vuxna och patienter med hemodialys eller hos nyfödda barn till mödrar med hepatit B-virus. I förfarandet med referensmedlemsstaten åtog sig sökanden att genomföra en observationsstudie på nyfödda barn till mödrar med hepatit B-virus. Studieprotokollet har skickats ut till referensmedlemsstaten och till alla berörda medlemsstater.

Trots att referensmedlemsstaten drog slutsatsen att de gjorda invändningarna har åtgärdats ansåg den invändande berörda medlemsstaten fortfarande att det fanns en potentiell allvarlig folkhälsorisk med det särskilda läkemedlet när det gällde dess säkerhet och effekt. Ärendet hänsköts därför i oktober 2008 till kommittén för humanläkemedel (CHMP). Kommittén noterade därefter referensmedlemsstatens och den invändande berörda medlemsstatens ståndpunkter och beslutade att en förteckning med frågor skulle tas upp med arbetsgruppen för blodprodukter (BPWP) för att få gruppens synpunkter på både specifika frågor om det särskilda läkemedlet och allmänna frågor om immunglobuliner.

Sammanfattning av rapporten med synpunkter från BPWP och CHMP:

1. Är det lämpligt och tillräckligt med en enda farmakokinetisk studie med en population och en dosering som avviker från vad som avsågs i godkännandet för försäljning för att bestyrka effekten för alla förutsebara indikationer i den europeiska centrala produktresumén för immunglobuliner utan att genomföra någon specifik klinisk prövning för att studera effekten?

Sökanden har angett att det enda relevanta effektmåttet för denna typ av läkemedel är de skyddande anti-HBs-nivåer som kan påvisas i plasman eftersom det efter en vaccination inte längre är möjligt att utvärdera läkemedlets effekt på grundval av incidensen av nya infektioner. Sökanden har dessutom lämnat in flera kliniska studier på populationer som är typiska för de populationer som anges i produktresumén under bibliografiska referenser och som bestyrker effekten av UMAN BIG för de sökta indikationerna. Sökanden har även påvisat att det är omöjligt att genomföra kliniska studier på några av de populationer som anges i indikationen, med undantag för nyfödda barn, efter vaccination.

Sökanden har lämnat in uppgifter från den farmakokinetiska studien KB-036 som utvärderar den farmakokinetiska profilen hos hepatit B-immunglobuliner i HBsAG-negativa patienter som har genomgått levertransplantation (OLT-patienter) för att bestyrka läkemedlets effekt. Studien utfördes på olika populationer och med mycket högre dosering än vad som rekommenderas i den tillämpliga centrala produktresumén eftersom sökanden anser att uppgifterna om indikationer, dosering och farmakokinetik i den centrala produktresumén inte är produktspecifika utan gäller för produkter som överensstämmer med den tillämpliga europeiska farmakopéns monografi, såsom UMAN BIG. Sökanden har tillhandahållit bibliografiska uppgifter som visar att farmakokinetiken för UMAN BIG i populationen för den farmakokinetiska studien kan överföras till den för friska, frivilliga försökspersoner. Populationen i studien KB 036 påverkar därför inte de erhållna resultaten trots att den har utförts på en särskild undergrupp av patienter. Litteraturhänvisningar visar även att den farmakokinetiska profilen för UMAN BIG är jämförbar med den för andra immunglobuliner för intramuskulärt bruk mot hepatit B.

Sökanden har tillhandahållit omfattande publicerade uppgifter om användning av UMAN BIG som profylax mot hepatit B hos nyfödda barn till mödrar med HBsAG som visar läkemedlets effekt i denna särskilda undergrupp av populationen. Över 1 000 italienska nyfödda barn som ingick i studierna (publicerade mellan 1983 och 2001) fick UMAN BIG och doseringen och tröskelvärdet för skyddsnivån (10 mIE/ml) är i enlighet med den aktuella centrala produktresumén och den föreslagna produktresumén. Det finns tillräckligt med uppgifter om säkerheten och farmakokinetiken för UMAN BIG för nyfödda barn när det gäller administrering för att förhindra överföring av HBV från HBsAG-smittade mödrar. Det finns även övertygande bevis för att UMAN BIG, tillsammans med aktiv immunisering mot HBV, förebygger överföring av HBV till nyfödda barn från mödrar med anti-HBe+. Slutligen visar det material som citeras av sökanden att UMAN BIG förhindrar att nyfödda barn till HbeAg-smittade mödrar blir kroniska bärare av HBsAG.

BPWP ansåg att UMAN BIG följer den europeiska farmakopéns monografi (0722) och uppvisar en förväntad farmakokinetik och säkerhetsprofil för ett immunglobulin i en studie med stabiliserade HBsAg/HBeAg-negativa patienter som genomgått en levertransplantation. Antikropps nivåer på ≥ 100 IE/ml uppnåddes. Dessutom har publicerade uppgifter från icke-sponsrade studier lämnats in i vilka UMAN BIG har använts som profylax mot hepatit B hos ungefär 1 000 nyfödda barn till mödrar med HBsAG. Doseringen och tröskelvärdet för skyddsnivån var i enlighet med den aktuella centrala produktresumén. Baserat på "proof-of-principle", dvs. bevis för att en behandling faktiskt fungerar, som tillämpas för alla immunglobuliner, ansåg BPWP att det är godtagbart att endast lämna in en enda farmakokinetisk studie.

CHMP noterade att UMAN BIG tillverkas från stora pooler med plasma från människa genom en konsoliderad och validerad industriell process och att det är väl styrkt att UMAN BIG efterlever kraven i den europeiska farmakopéns monografi. Den farmakokinetiska studien KB 036 visar att anti-HBsAg-antikroppar i UMAN BIG bibehåller samma kinetiska profil som naturliga antikroppar och att antikropparnas egenskaper inte påverkas under hela tillverkningsprocessen samt att immunglobulinmolekylen blir oförändrad och därför inte påverkar det biologiska svaret. Den farmakokinetiska reaktionen, särskilt när det gäller halveringstiden av anti-HB-antikropparna och bibehållandet av en skyddande antikropps nivå (titer), kan anses vara en godtagbar surrogatmarkör med avseende på effekt. CHMP noterade även åtagandet att genomföra en observationsstudie på nyfödda barn till mödrar med hepatit B-virus. CHMP ansåg därför att dessa resultat, tillsammans med att kraven i den europeiska farmakopén efterlevs i fråga om styrka och den stora erfarenheten av klinisk användning, bestyrker läkemedlets effekt och de sökta indikationerna i produktresumén och ansåg att det var godtagbart att endast lämna in en enda farmakokinetisk studie.

2. Är det tillräckligt med säkerhetsuppgifter enbart från ett EU-land efter det att produkten släppts ut på marknaden för att fastställa produktens säkerhetsprofil?

Sökanden har tillhandahållit en sammanfattning av de tillgängliga uppgifterna efter det att produkten släppts ut på marknaden för både UMAN BIG och IMMUNOHBs (ett annat varumärke för en identisk produkt med samma förpackningsstorlekar och koncentration, tillverkad vid samma tillverkningsenhet med samma tillverkningsprocess) som visar att ungefär 143 381 160 IE av IMMUNOHBs och ungefär

11 695 680 IE av UMAN BIG har sålts över hela världen mellan juni 1995 och december 2007. Sökanden har även tillhandahållit uppgifter om exponering som visar att totalt cirka 143 589 injektioner har getts till patienter. Under denna period fick sökanden inga rapporter om eventuella biverkningar för produkterna IMMUNOHBs och UMAN BIG vare sig via dokumentationen eller tillsynsmyndigheter, läkare, apotekspersonal eller patienter. En litteratursökning efter särskilda immunglobuliner för intramuskulär administrering har allmänt visat en tillfredsställande profil för tolerabilitet och säkerhet, även om lindriga till måttliga biverkningar har observerats. Ett begränsat antal fall av illamående, kräkningar, hypotoni, takykardi, allergiska eller anafylaktiska reaktioner har också rapporterats. Dessutom är den potentiella risken för överföring av smittförande ämnen genom administrering av anti-hepatit B-immunglobuliner endast teoretisk på grund av den nuvarande kunskapsnivån och rutinerna för kvalitetskontroll.

Sökanden drog slutsatsen att det inte finns några nya uppgifter tillgängliga om tolerabilitet som skulle rättfärdiga en förändring av säkerhetsprofilen för UMAN BIG. Enligt sökanden rättfärdigar inte produktens karakteristika, tillgängliga säkerhetsdata och det existerande övergripande säkerhetssystemet några rekommendationer att vidta åtgärder för att minimera riskerna.

BPWP ansåg att säkerhetsuppgifter enbart från en medlemsstat i EU efter det att produkten släppts ut på marknaden kan godtas för att fastställa säkerhetsprofilen för produkten förutsatt att kvaliteten på uppgifterna och systemet för säkerhetsövervakning är tillfredsställande.

CHMP noterade att Italien sedan 1975 har ett aktivt säkerhetsövervakningssystem som garanterar en sträng biverkningsövervakning för läkemedel och att den italienska databasen för säkerhetsövervakning inte innehåller en enda signal om misstänkta biverkningar för UMAN BIG, vilket stämmer överens med sökandens uttalande om säkerheten för UMAN BIG. CHMP ansåg därför att de inlämnade säkerhetsuppgifterna efter det att produkten släppts ut på marknaden är tillräckliga för att utvärdera produktens säkerhetsprofil, även om de endast grundas på uppgifter från en enda medlemsstat i EU.

3. Ska icke-kliniska produktspecifika säkerhetsuppgifter lämnas in för denna produkt, i enlighet med punkt 5.3 i den centrala produktresumén för immunglobuliner av människa för intravenös administrering? Och i så fall, vilken typ av icke-kliniska studier ska utföras?

BPWP ansåg att data från prekliniska studier inte tillför någon ytterligare information om det aktuella immunglobulinet och att det ofta krävs uppgifter om hjälpämnen. UMAN BIG innehåller glycin som hjälpämne, vilket är en naturlig aminosyra och därför inte förväntas orsaka några problem.

CHMP ansåg att det mot bakgrund av 28 års klinisk erfarenhet av den nuvarande utformningen av UMAN BIG kan anses att säkerheten för människa i stor utsträckning har utvärderats. CHMP var vidare av åsikten att någon ny preklinisk undersökning för närvarande inte var befogad på grundval av den omfattande kliniska användningen och stödet från uppgifterna om säkerhetsövervakningen.

4. Anser BPWP att det finns ett behov av att utarbeta en särskild vägledning om kliniska undersökningar av hepatit-B-immunglobuliner deriverade från plasma från människa för att ange kraven, särskilt vad gäller utformningen av de kliniska studierna och på säkerhetsuppgifter för de sökta indikationerna?

BPWP noterade att en vägledning inte skulle vara användbar för pågående ansökningar men däremot kombinerade riktlinjer om de uppgifter som förväntas stödja ansökningarna för särskilda immunglobuliner mot hepatit B, varicella, stelkramp, fästingburen hjärninflammation och rabies för vilka det för närvarande inte finns någon central produktresumé.

CHMP stödjer till fullo att kombinerade riktlinjer för särskilda immunglobuliner utarbetas för att harmonisera kraven för beviljande av ett godkännande för försäljning.

Sammanfattningsvis vände CHMP sig till arbetsgruppen för blodprodukter (BPWP) för att diskutera de fyra utarbetade frågorna och noterade den positiva rekommendationen för UMAN BIG som uttrycktes av BPWP i en rapport av den 27 november 2008. CHMP noterade att inga säkerhetsfrågor hade tagits upp under 28 års omfattande klinisk användning, efter omfattande användning före och efter vaccinationsperioden och att den italienska databasen för säkerhetsövervakning inte innehåller en enda signal om misstänkta biverkningar för UMAN BIG. CHMP noterade även åtagandet att genomföra en observationsstudie på nyfödda barn till mödrar med hepatit B-virus. CHMP ansåg att effekten hos de sökta indikationerna har bevisats mot bakgrund av den inlämnade farmakokinetiska studien och uppgifterna i dokumentationen. Följaktligen är CHMP av åsikten att nytta/riskförhållandet för produkten kan anses vara positivt och att produkten kan godkännas.

SKÄL FÖR YTTRANDET

CHMP förordar beviljande av de godkännanden för försäljning av UMAN BIG för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades i samordningsgruppen och som anges i bilaga III av följande skäl:

- CHMP ansåg att de inlämnade säkerhetsuppgifterna efter det att produkten släppts ut på marknaden är tillräckliga för att fastställa en positiv säkerhetsprofil för UMAN BIG.
- CHMP ansåg att effektprofilen för UMAN BIG är tillfredsställande för de sökta indikationerna i produktresumén.
- CHMP ansåg att nytta/riskförhållandet för UMAN BIG är positivt.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.