

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

Cymevene i.v. ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2014 m. rugsėjo 15 d. Europos Komisija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsniu, visų rinkodaros leidimo turėtojų vardu kreipėsi į Europos vaistų agentūrą, kad būtų suderintos nacionaliniu lygmeniu patvirtintos vaistinių preparatų Cymevene i.v. ir susijusių pavadinimų, kurių rinkodaros leidimo turėtojas yra bendrovė „F. Hoffman – La Roche Ltd.“, preparato charakteristikų santraukos, ženklavimas ir pakuotės lapeliai. Kreipimosi procedūra pradėta 2014 m. gruodžio mėn. posėdyje.

Pirmiausia Cymevene i.v. rinkodaros leidimas buvo suteiktas Jungtinėje Karalystėje 1998 m. birželio 15 d.; šią dieną žymima šio vaisto pateikimo į tarptautinę rinką data. Nacionaliniai leidimai gauti daugumoje Europos šalių. Cymevene i.v. patvirtintas visose ES valstybėse narėse, išskyrus Latviją, Maltą ir Slovėniją.

Cymevene i.v. sudėtyje yra gancikloviro – dirbtinio 2'-deoksiguanozino, kuris slopina *Herpes* šeimos virusų dauginimąsi, analogo. Šiam vaistui jautrūs šie žmogaus virusai: žmogaus citomegalo virusas (ŽCMV), 1-o ir 2-o tipo *Herpes Simplex* virusas (HSV-1 ir HSV-2), 6-o, 7-o ir 8-o tipo žmogaus *Herpes* virusas (ŽHV-6, ŽHV-7, ŽHV-8), Epštein-Baro (*Epstein-Barr*) virusas (EBV), *Varicella zoster* virusas (VZV) ir hepatito B virusas.

Cymevene i.v. vartojamas parenteriniu būdu, per valandą vaistą sulašinant į veną. Šis vaistinis preparatas tiekiamas 10 ml flakonuose miltelių infuzinio tirpalo koncentratui ruošti forma. Gaminamas tik vieno – 500 mg – stiprumo vaistas.

Preparato charakteristikų santrauka

4.1 skyrius – Terapinės indikacijos

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė dokumentus, siekdamas pagrįsti abi – citomegalijos gydymo ir prevencijos – indikacijas.

Siekdamas ištirti vaisto poveikį suaugusiesiems, rinkodaros leidimo turėtojas atliko tyrimus su AIDS sergančiais pacientais. 1986–1996 m. atlikta 10 klinikinių tyrimų su AIDS sergančiais pacientais. Dauguma šių tyrimų buvo atviri kontroliuojami tyrimai. Atliekant daugumą tyrimų, į veną du kartus per parą (b.i.d.) vartojamų 2,5, 5 ir 6 mg/kg gancikloviro dozių (indukcinio gydymo etape) ir vėliau vartojamų 5 arba 6 mg/kg palaikomųjų gancikloviro dozių veiksmingumas buvo vertinamas gydant AIDS sergantiems pacientams diagnozuotą citomegalo viruso sukeltą retinitą. Šių tyrimų rezultatai patvirtino teigiamą vaisto poveikį siekiant sustabdyti ligos progresavimą, išvengti CMV infekcijų recidyvo ir sumažinti šios ligos atvejų skaičių.

Citomegalija sergančių pacientų, kuriems persodintos kamieninės ląstelės arba solidinis organas, gydymas gancikloviru rekomenduojamas gairėse; duomenys, kuriais pagrįsta siūloma indikacija, gauti iš publikuotų mokslinių straipsnių.

Su pacientais, kuriems persodintos kamieninės ląstelės, nebuvo atlikta nė vieno rinkodaros leidimo turėtojų finansuojamo vaisto poveikio gydant CMV tyrimo. Įvairiose klinikinės gydymo praktikos gairėse pacientams, kuriems persodintos kamieninės ląstelės, patariama taikyti tinkamą citomegalijos gydymą ir prevenciją. Atlikta viena nesisteminė citomegalijos diagnozavimo, prevencijos ir gydymo persodinus hematopoetines kamienines ląsteles (HKL) praktikos peržiūra. Dėl pacientų, kuriems buvo persodintos alogeninės HKL, atlikus peržiūrą, prieita prie išvados, kad citomegaliją reikėtų gydyti tokiais antivirusiniais vaistais, kaip gancikloviras ar foskarnetas, taikant 2–3 savaitių trukmės indukcinę terapiją, po to – 3–4 savaitių trukmės palaikomąją terapiją.

Su onkologiniais susirgimais sergančiais pacientais nebuvo atlikta nė vieno rinkodaros leidimo turėtojų finansuojamo vaisto poveikio gydant CMV tyrimo. Gydymo gairėse¹ ganciklovirą rekomenduojama skirti pagal CMV profilaktikos indikaciją pacientams, kuriems persodintos alogeninės kamieninės ląstelės ir pacientams, kuriems taikoma alemtuzumabo terapija.

Su pacientais, kuriems persodintos kamieninės ląstelės, neatlikta nė vieno rinkodaros leidimo turėtojų finansuojamo vaisto poveikio gydant CMV infekciją tyrimo, bet įvairiose gairėse rekomenduojama šiems pacientams taikyti tinkamą citomegalijos gydymą ir prevenciją.

Pagal citomegalijos prevencijos indikaciją gancikloviras skiriamas tik pacientams, kuriems atlikta transplantacija, ir pacientams, kuriems taikoma vėžio chemoterapija. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo tik piktybine hematologine liga sergantys pacientai. Rinkodaros leidimo turėtojo teigimu, kitiems onkologiniais susirgimais sergantiems pacientams, kuriems taikoma chemoterapija, paprastai nereikia CMV infekcijos profilaktikos, bet kai kuriems prie didelės rizikos grupės priskiriamiems pacientams, pvz., azijiečių rasės pacientams, ypač tiems, kuriems taikomas gydymas rituksimabu arba hiper-CVAD terapija (gydymas ciklofosfamidų, vinkristinu, adriamicinu ir deksametazonu), tai gali būti naudinga.

AIDS sergantiems pacientams citomegalijos prevencija neberekomenduojama, nes itin aktyvi antiretrovirusinė terapija (angl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) sumažina citomegalijos riziką AIDS sergantiems pacientams. Prieš pradėdant HAART, maždaug 30 proc. AIDS sergančių pacientų pasireiškė CMV sukeltas retinitas, dėl to CMV profilaktika tapo būtina.

Rinkodaros leidimo turėtojas neatlikto oficialių tyrimų su vaikų populiacija. Iš dalies pakeista paauglių nuo 12 metų gydymo indikacija (ir dozavimas) pagrįsta ne bendrovės finansuotais gancikloviro tyrimais ir gydymo gairėmis². Įtraukimo į tyrimą kriterijai, susiję su teise dalyvauti gancikloviro tyrimuose turinčių pacientų amžiumi, skiriasi. Kai kurie iš šių tyrimų buvo atliekami daugiausia su suaugusiais, bet juose dalyvavo ir vaikai. Nors duomenys nėra gausūs, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomone, turint omeny labai rimtas ligas, kuriai gydyti skirtas šis vaistas, pasekmes, išvadą dėl jo naudos ir rizikos santykio ir dozavimo galima ekstrapoliuoti paaugliams nuo 12 metų.

Šiuo metu galiojančiose patikimose gydymo gairėse gancikloviru rekomenduojama gydyti vaikus, kuriems atlikta transplantacija, ir AIDS sergančius (ŽIV infekuotus) pacientus. Gancikloviro saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti. Ateityje, vadovaujantis atitinkama reguliavimo procedūra, reikia pateikti papildomus su šia populiacija susijusius duomenis.

Įvertinęs visus šiuo metu turimus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad suderintą Cymevene i.v. terapinę indikaciją reikėtų iš dalies pakeisti taip:

Cymevene skiriamas suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų:

- *citomegalijai gydyti, kai nusilpęs paciento imunitetas;*
- *siekiant išvengti citomegalijos, kai pacientui pasireiškia vaistų sukelta imunosupresija (pvz., po organų persodinimo arba vėžio chemoterapijos).*

Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antivirusinių vaistų vartojimo.

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė suderintą informaciją apie vaisto dozavimą pagal kiekvieną indikaciją, t. y. standartinį dozavimą gydant suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, kurių inkstų veikla nesutrikusi, diagnozuotą citomegaliją ir standartinį dozavimą siekiant išvengti

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 [cited April 2014].

citomegalijos suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, kurių inkstų veikla nesutrikusi, taikant profilaktinę arba prevencinę terapiją.

Pateikiami specialūs nurodymai dėl vaisto dozavimo pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, vyresnio amžiaus pacientams ir vaikams. Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytos rekomendacijos dėl vaisto dozavimo atitinka indikacijas. Cymevene skirtas suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų. Siekiant pagrįsti sprendimą gydant citomegaliją ir siekiant jos išvengti tokią pat vaisto dozę skirti ir suaugusiesiems, ir paaugliams, buvo pateikti klinikiniai tyrimai, farmakodinaminiai duomenys ir gydymo gairės.

Cymevene galima vartoti tik į veną, atliekant valandos trukmės infuziją. Šio preparato suleidus į raumenis arba po oda, dėl didelio gancikloviro pH gali pasireikšti stiprus audinių sudirginimas, o vaistą pernelyg greitai suleidus į veną, gali sustiprėti jo toksinis poveikis. Buvo pateikti įspėjimai dėl būtinybės sulašinti Cymevene į veną atliekant valandos trukmės infuziją ir dėl pavojų, susijusių su kitais vartojimo būdais ar vaisto suleidimo greičiu. Be to, suderinta informacijos apie atsargumo priemones, kurių reikia laikytis tvarkant preparatą, formuluotė.

4.3 skyrius – Kontraindikacijos

Svarbių esamos formuluotės skirtumų tarp skirtingose valstybėse narėse patvirtintų preparato charakteristikų santraukų nenustatyta. Šiame skyriuje buvo galutinai suderintos dvi kontraindikacijos, susijusios su kryžiniu padidėjusiu jautrumu ir žindymu.

4.6 skyrius – Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kiekvienos valstybės narės patvirtintoje preparato charakteristikų santraukoje buvo pateikta skirtinga informacija apie nėštumą ir žindymą. CHMP suderino vienodą šio teksto formuluotę.

Gancikloviro saugumas nėščiosioms neištirtas. Tačiau gancikloviro greitai pasklinda po visą žmogaus placentą. Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatytas gancikloviro toksinis poveikis reprodukcijai ir teratogeniškumas. Todėl gancikloviro negalima vartoti nėščiosioms, nebent klinikinis gydymo šiuo vaistu poreikis yra svarbesnis už galimą teratogeninę riziką vaisiui.

Nežinoma, ar gancikloviro išsiskiria į motinos pieną, bet galimybės, kad gancikloviro gali išsiskirti į motinos pieną ir sukelti rimtų nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui negalima atmesti. Todėl vartojant ganciklovirą, žindymą reikia nutraukti.

4.8 skyrius – Nepageidaujamas poveikis

Taip pat buvo pateikti su vaikais atliktų valgancikloviro tyrimų metu surinkti saugumo ir veiksmingumo duomenys, nes jie yra tiesiogiai susiję su gancikloviro saugumu ir veiksmingumu (valgancikloviro kaip gancikloviro provaistas įregistruotas ES pagal citomegalijos prevencijos indikaciją: klinikinėje praktikoje jis skiriamas vaikams, kuriems persodintas solidinis organas). CHMP laikėsi nuomonės, kad ši papildoma saugumo informacija yra aktuali, ir pritarė, kad ji būtų įtraukta į šį skyrių.

Ženklimas

Procedūros metu buvo peržiūrėtas vaistinio preparato ženklimas ir buvo padaryti keli jo pakeitimai, daugiausia siekiant suderinti jį su QRD forma.

Pakuotės lapelis

Atsižvelgiant į visus preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, iš dalies pakeistas pakuotės lapelis. CHMP suderino galutinę pakuotės lapelio formulotę.

KOKYBĖ – 3 MODULIS

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė pasiūlymą dėl kokybės modulio suderinimo.

Remdamasis duomenų peržiūra, CHMP patvirtino suderintą 3 modulį.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti rinkodaros leidimo (-ų) sąlygas

Taigi, remdamasis rinkodaros leidimo turėtojo pateiktais pasiūlymais ir atsakymais ir įvykus diskusijoms komitete, CHMP priėmė suderintus Cymevene i.v. ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų rinkinius.

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- ši kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP laikėsi nuomonės, kad Cymevene i.v. ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas; CHMP priėmė palankią nuomonę, kurioje rekomendavo keisti Cymevene i.v. ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimų sąlygas; preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti CHMP nuomonės III priede.