

## **Anexo I**

**LISTA DOS NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGEM DO MEDICAMENTO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULAR DE AIM**

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35041 Marburg an der Lahn Germany	Vivaglobin 160 mg/ml Injektionslösung (subkutane Anwendung)	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Bélgica	CSL Behring GMBH Emil-von-Behring-Str.76 35041 Marburg Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Dinamarca	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Finlândia	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
França	CSL BEHRING SA - PARIS 44 rue Cambronne 75015 Paris, France	Vivaglobin	160mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Alemanha	CSL Behring GmbH, Emil von Behring Strasse 76, 35041 Marburg	Vivaglobin	Solução injectável, 160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Grécia	CSL BEHRING ΜΕΠΕ XATZHGIANNI MEKSI 5 ATHENS 11528	VIVAGLOBIN	16% (W/V) [150-170 MG]	Solução injectável	administração subcutânea
Hungria	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-str. 76. 35041 Marburg Germany	Vivaglobin 160 mg/ml oldatos injekció szubkután alkalmazásra	160 mg/ml Solução injectável (administração subcutânea)	Solução injectável	administração subcutânea
Itália	CSL BEHRING GmbH Emil von Behring Str 76 D-35041 Marburg-Germany	VIVAGLOBIN	160MG/ML	Solução injectável	administração subcutânea

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Luxemburgo	CSL BEHRING GMBH76 EMIL-VON-BEHRING-STRASSED 35041 MARBURG	Vivaglobin	160mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Países Baixos	CSL Behring GmbH, Emil v. Behring Str. 76, 35041 Marburg, Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Noruega	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Polónia	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str.76, 35041 Marburg, Germany	Vivaglobin	160 mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Portugal	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring Strasse, 76 D-35041 Marburg Germany	Vivaglobin	160mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Espanha	CSL BEHRING, GMBH Emil von Bhering Strasse, 76 35041 Marburg, Germany	VIVAGLOBIN 160 mg/ml para inyección (uso subcutáneo)	160mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea
Suécia	CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, Tyskland	Vivaglobin	160mg/ml	Solução injectável	administração subcutânea

## **Anexo II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO SUJEITA A CONDIÇÕES**

# **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A MANUTENÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO SUJEITA A CONDIÇÕES**

## **Resumo da avaliação científica do Vivaglobin e nomes associados (ver Anexo I)**

O VIVAGLOBIN É UMA IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA (SCIg) COM AS SEGUINTE INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:

- SUBSTITUIÇÃO DE ANTICORPOS EM ADULTOS E CRIANÇAS COM SÍNDROMES DE IMUNODEFICIÊNCIA CONGÊNITA (PRIMÁRIA), TAIS COMO :

- AUSÊNCIA CONGÊNITA DE ANTICORPOS (AGAMAGLOBULINEMIA) OU DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DE ANTICORPOS (HIPOGAMAGLOBULINEMIA);
- IMUNODEFICIÊNCIA VARIÁVEL COMUM;
- IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE;
- DEFICIÊNCIAS NAS SUBCLASSES DE IgG COM INFEÇÕES RECORRENTES;

- SUBSTITUIÇÃO DE ANTICORPOS EM:

- CANCRO DA MEDULA ÓSSEA (MIELOMA);
- DOENÇA MALIGNA DOS GLÓBULOS BRANCOS (LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA).

OS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL, O VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS, ESTÃO AUTORIZADOS E SÃO UTILIZADOS EM TODOS OS ESTADOS-MEMBROS DO EEE, EXCETO NA BULGÁRIA, CHIPRE, REPÚBLICA CHECA, ESTÓNIA, ISLÂNDIA, IRLANDA, LETÓNIA, LITUÂNIA, MALTA, ROMÉLIA, ESLOVÁQUIA, ESLOVÉNIA E REINO UNIDO (VER NO ANEXO I A LISTA RELATIVA AO VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS AUTORIZADOS NA UE).

EM 10 DE MARÇO DE 2011, A AUTORIDADE NACIONAL COMPETENTE DA ALEMANHA INFORMOU OS ESTADOS-MEMBROS E A AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS ATRAVÉS DE UMA NUI (INFORMAÇÃO NÃO URGENTE) DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS (ETE) APÓS A ADMINISTRAÇÃO DA SCIg (VIVAGLOBIN). APESAR DE SE SABER QUE OCORREM COM IMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS, OS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NÃO TINHAM SIDO PREVIAMENTE LIGADOS ÀS IMUNOGLOBULINAS SUBCUTÂNEAS.

AS INVESTIGAÇÕES REALIZADAS PELO TITULAR DA AIM LEVARAM À CONCLUSÃO DE QUE ALGUNS DOS MATERIAIS UTILIZADOS DURANTE A EXTRAÇÃO DO VIVAGLOBIN DAS SUBSTÂNCIAS ATIVADAS DO SANGUE HUMANO ESTAVAM, POSSIVELMENTE, A DESENCADAR A FORMAÇÃO DE COÁGULOS SANGUÍNEOS. O TITULAR DA AIM PROPÔS AÇÕES CORRETIVAS EM CONFORMIDADE, ATRAVÉS DA ADAPTAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICO REGISTADO NO DOSSIÊ DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (POR EXEMPLO, UM MÁXIMO DE ADSORÇÃO DE ATIII EM RESINAS DE HEPARINA), POR FORMA A GARANTIR UM NÍVEL BAIXO DE ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE.

A AUTORIDADE ALEMÃ CONSIDEROU QUE A CAUSA SUBJACENTE DO POTENCIAL TROMBOEMBÓLICO DO MEDICAMENTO E A SUBSTITUIÇÃO POR UM PROCESSO DE FABRICO ALTERNATIVO PARA O VIVAGLOBIN, COM CONTROLOS ADEQUADOS PARA REDUZIR EFETIVAMENTE OS CONTAMINANTES TROMBOEMBÓLICOS NO MEDICAMENTO TINHAM DE SER ADICIONALMENTE AVALIADOS.

POR CONSEQUINTE, EM 17 DE MARÇO DE 2011, A ALEMANHA REMETEU A QUESTÃO PARA O CHMP, PARA QUE O COMITÉ REALIZASSE UMA REVISÃO, NO ÂMBITO DA UE, RELATIVA À CAUSA SUBJACENTE E AVALIASSE AS MEDIDAS JÁ INTRODUZIDAS PELO TITULAR DA AIM, DE MODO A EMITIR UM PARECER SOBRE SE A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO VIVAGLOBIN DEVERIA SER MANTIDA, ALTERADA, SUSPensa OU RETIRADA.

## **Discussão científica**

OS ETE SÃO UMA COMPLICAÇÃO GRAVE POTENCIALMENTE FATAL. AINDA QUE O NÚMERO TOTAL DE ETE NOTIFICADOS COM O VIVAGLOBIN SEJA BAIXO, A AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS APONTOU PARA UM AUMENTO DAS NOTIFICAÇÕES DE ETE DESDE 2008.

O TITULAR DA AIM RECEBEU 19 NOTIFICAÇÕES DE ETE, ORIUNDAS DO MUNDO INTEIRO, APÓS A APLICAÇÃO DO VIVAGLOBIN, DURANTE UM PERÍODO DE 36 MESES (ENTRE 2008 E 2011). O TITULAR DA AIM CALCULOU CERCA DE UM ETE

EM 47 263 APLICAÇÕES. COM BASE EM UMA APLICAÇÃO POR SEMANA E POR DOENTE, ESTIMA-SE QUE POSSA OCORRER UM ETE POR CADA 900 DOENTES, TODOS OS ANOS.

NA MAIORIA DOS CASOS, FOI NOTIFICADA A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (8 CASOS DE TROMBOSE VENOSA, 5 CASOS DE AVC E ACIDENTE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT), 3 CASOS DE EMBOLIA PULMONAR E 3 CASOS COM SINTOMAS NÃO ESPECÍFICOS, TAIS COMO COÁGULO SANGUÍNEO, PERDA DE CONSCIÊNCIA E AMAUROSE FUGAZ). NA MAIOR PARTE DOS CASOS, FORAM IDENTIFICADOS FATORES DE RISCO PARA OS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS, TAIS COMO PERTURBAÇÕES CARDIOVASCULARES, EVENTO TROMBOEMBÓLICO PRÉVIO, HIPERLIPOPROTEINEMIA, HETEROZIGOTO PARA FV LEIDEN, ETC. NÃO É POSSÍVEL ESTABELECEER UMA CORRELAÇÃO DIRETA ENTRE OS ETE E A PRESENÇA DE FATORES PROTROMBÓTICOS NO MEDICAMENTO PORQUE O NÚMERO DE LOTE NÃO FOI DOCUMENTADO NA MAIORIA DAS NOTIFICAÇÕES DE CASOS (12 DE 19 CASOS).

## **Qualidade**

O TITULAR DA AIM FORNECEU RELATÓRIOS DE INVESTIGAÇÃO RELATIVOS À ANÁLISE DA CAUSA TÉCNICA SUBJACENTE PARA EXPLICAR AS NOTIFICAÇÕES OBSERVADAS DE ETE ASSOCIADOS À ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO.

### **CAUSA TÉCNICA SUBJACENTE**

EM 2008, A CSL BEHRING INTRODUZIU ALTERAÇÕES DE FABRICO (DENTRO DO PROCESSO APROVADO), O QUE RESULTOU NA DEMONSTRAÇÃO DE ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE EM VÁRIOS LOTES DESDE ESSA ALTURA. A AVALIAÇÃO IN VIVO (MODELO WESSLER EM COELHOS) CONFIRMOU UM EFEITO PROTROMBÓTICO DOS LOTES AFETADOS APÓS UMA APLICAÇÃO INTRAVENOSA, AO PASSO QUE NÃO SE OBSERVOU QUALQUER EFEITO PROTROMBÓTICO APÓS A APLICAÇÃO SUBCUTÂNEA. DEVIDO À REABSORÇÃO RETARDADA DA IMUNOGLOBULINA SUBCUTÂNEA PELA CIRCULAÇÃO, NÃO É CLARO SE A ATIVIDADE TROMBOGÉNICA TERÁ O MESMO IMPACTO QUE APRESENTA ATRAVÉS DA PERFUSÃO IV.

O TITULAR DA AIM DEU INÍCIO A INVESTIGAÇÕES SOBRE A CAUSA BIOQUÍMICA SUBJACENTE DO POTENCIAL TROMBOGÉNICO DO MEDICAMENTO ATRAVÉS DA REALIZAÇÃO DE UM ENSAIO DE FORMAÇÃO DE TROMBINA (THROMBIN GENERATION ASSAY - TGA) E DA DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE PROTROMBINA NÃO ATIVADA (NAPTT), DE ACORDO COM A MONOGRAFIA DA FARMACOPEIA EUROPEIA PARA OS MEDICAMENTOS FIX. ALÉM DISSO, O TITULAR DA AIM CENTROU A INVESTIGAÇÃO NAS POTENCIAIS ATIVIDADES AMIDOLÍTICAS NO MEDICAMENTO POR DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA PKA NO ÂMBITO DO TESTE DE LIBERTAÇÃO DE ROTINA DO VIVAGLOBIN E NO REGISTO DOS VALORES EM BRANCO DENTRO DESTES ENSAIOS, QUE É UMA MEDIDA DA ATIVIDADE TIPO CALICREÍNA. A INVESTIGAÇÃO REALIZADA APOIA A CONCLUSÃO DE QUE O FXIIA É O PRINCIPAL FATOR QUE CONTRIBUI PARA O POTENCIAL TROMBOGÉNICO DO VIVAGLOBIN, SENDO A CALICREÍNA UM FATOR DE MENOR IMPORTÂNCIA.

RELATIVAMENTE À CAUSA TÉCNICA SUBJACENTE, FORAM INTRODUZIDAS DIVERSAS ALTERAÇÕES IMPORTANTES NO PROCESSO DE FABRICO DESDE 2008. O FÁRMACO É PREPARADO POR FRACIONAMENTO DE COHN MODIFICADO, QUE CONSISTE NUM PROCESSO DE FRACIONAMENTO E PURIFICAÇÃO. O PLASMA, QUE FOI LIBERTADO PARA FABRICO, É SUBMETIDO A UM PROCESSO DE CRIODEPLEÇÃO. POSTERIORMENTE, DE ACORDO COM A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, A ADSORÇÃO DO COMPLEXO DE PROTROMBINA (DEAE-SEPHADEX A-50) OU DO INIBIDOR DA ESTERASE C1 (QAE-SEPHADEX A-50) ERA REALIZADA NUMA BASE OPCIONAL. OS PASSOS SUBSEQUENTES DE PRECIPITAÇÃO DO ETANOL SÃO REALIZADOS COM ETANOL A 8%, 25%, 10% E 20%, RESPECTIVAMENTE. APÓS O PASSO DE PRECIPITAÇÃO DO ETANOL A 8%, A ADSORÇÃO DAS ATIII (RESINAS DE HEPARINA) ERA REALIZADA NUMA BASE OPCIONAL. A PASTA DE GAMAGLOBULINA RESULTANTE É SUJEITA A PASTEURIZAÇÃO PARA INATIVAÇÃO VIRAL.

### **AÇÕES CORRETIVAS**

DESDE 2008, O TITULAR DA AIM TEM VINDO A AUMENTAR A TAXA DE ADSORÇÃO OPCIONAL DO COMPLEXO DE PROTROMBINA E DO INIBIDOR DA ESTERASE C1. ESTE FACTO ESTÁ DE ACORDO COM O AUMENTO DA CONTAMINAÇÃO DO FATOR DE COAGULAÇÃO ATIVO NOS LOTES PRODUZIDOS DESDE 2008. A ADIÇÃO DA RESINA DEAE SEPHADEX AO PLASMA (ADSORÇÃO DE PROTROMBINA) DESENCADEIA A ATIVAÇÃO POR CONTACTO. O FXIIA ATIVA A PRÉ-CALICREÍNA E O FXI, SUBSEQUENTEMENTE SEGUIDOS PELA ACUMULAÇÃO DE CALICREÍNA E FXIA.

A CSL BEHRING DETETOU UMA CORRELAÇÃO INVERSA ENTRE OS NÍVEIS DE ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE E O NÍVEL DE ADSORÇÃO DA ANTITROMBINA III. A ADSORÇÃO A 100% DA AT III NO VIVAGLOBIN CAUSA UMA DIMINUIÇÃO SIGNIFICATIVA DA ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE, INDEPENDENTEMENTE DO NÍVEL DE ADSORÇÃO DE C1. O TITULAR DA AIM PROPÔS AÇÕES CORRETIVAS ATRAVÉS DA ADAPTAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICO (MÁXIMO DE ADSORÇÃO DA ANTITROMBINA III EM RESINAS DE HEPARINA) POR FORMA A GARANTIR UM NÍVEL BAIXO DE ATIVIDADE TIPO CALICREÍNA. A ADIÇÃO DE RESINA DE HEPARINA AO PLASMA REFORÇA A ATIVIDADE DA ANTITROMBINA, SEGUIDA POR INATIVAÇÃO IRREVERSÍVEL DA CALICREÍNA/FXIA.

O CHMP CONSIDERA QUE O PASSO DE ADSORÇÃO EM HEPARINA-SEFAROSE DEVE SER OBRIGATÓRIO.

O TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL NÃO ATIVADA (NAPTT) CONSTITUI UM TESTE ADEQUADO PARA A DETECÇÃO DE FATORES DE COAGULAÇÃO ATIVADOS. O NAPTT ESTÁ INCLuíDO NA MONOGRAFIA DA FARMACOPEIA EUROPEIA PARA OS MEDICAMENTOS COMPLEXO DE PROTROMBINA HUMANA E FATOR IX DE COAGULAÇÃO HUMANA. APESAR DE NÃO ESTAR VALIDADO PARA AS IMUNOGLOBULINAS, O TITULAR DA AIM PROPÓS A INCLUSÃO DE UM TESTE NAPTT NA ESPECIFICAÇÃO DO PRODUTO ACABADO COM O REQUISITO DE O TEMPO DE COAGULAÇÃO NÃO SER INFERIOR A 150 SEGUNDOS (NAS DILUIÇÕES A 1:100 E 1:10).

O CHMP CONSIDERA QUE, NESSE ASPETO, NÃO É NECESSÁRIO ATUALIZAR A ESPECIFICAÇÃO, MAS SOLICITA QUE OS RESULTADOS DO TESTE NAPTT SEJAM INCLuíDOS NA DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER EM APOIO DO PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO OFICIAL DE LIBERTAÇÃO DO LOTE, ABRANGENDO TODAS AS DILUIÇÕES (1:100, 1:10).

POR ÚLTIMO, A ADIÇÃO DA RESINA QAE SEPHADEX AO PLASMA (ADSORÇÃO DO INIBIDOR DA ESTERASE C1) CAUSA A EXACERBAÇÃO DA ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE PORQUE O INIBIDOR NATURAL É REMOVIDO. FOI REVISTO O PASSO DE ADSORÇÃO OPCIONAL DO INIBIDOR DA ESTERASE C1 (QAE-SEPHADEX A-50) E O TITULAR DA AIM DEMONSTROU A EFICÁCIA DA AÇÃO CORRETIVA, INDEPENDENTEMENTE DO NÍVEL DE ADSORÇÃO DO C1. NÃO OBSTANTE, FOI DEFINIDO UM MÁXIMO DE ADSORÇÃO A 62% RELATIVAMENTE AO INIBIDOR C1 COM BASE NOS RESULTADOS ANALÍTICOS GERADOS PARA 3 LOTES DO VIVAGLOBIN.

COM BASE NOS DADOS FORNECIDOS PELO TITULAR DA AIM, O CHMP CONSIDERA, POR CONSEQUENTE, QUE É NECESSÁRIO INTRODUIZIR, A NÍVEL DO PROCESSO DE FABRICO DO VIVAGLOBIN, UM MÁXIMO DE ADSORÇÃO A 62% PARA O INIBIDOR DA ESTERASE C1 NA RESINA QAE SEPHADEX, ATRAVÉS DE UMA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO.

### **INSPEÇÕES E RESPETIVOS RESULTADOS**

DADO QUE NÃO EXISTE QUALQUER INDICAÇÃO DE NÃO CONFORMIDADE COM AS BPF OU COM OS REQUISITOS DO DOSSIÊ, UMA INSPEÇÃO ESPECÍFICA DO MEDICAMENTO OU PROCESSO NÃO É CONSIDERADA NECESSÁRIA NO ÂMBITO DA CONSULTA NOS TERMOS DO ARTIGO 36.º.

A IMPLEMENTAÇÃO SISTEMÁTICA NO PROCESSO DE FABRICO DOS PASSOS OPCIONAIS DE ADSORÇÃO DA ATIII EM HEPARINA-SEFAROSE E ADSORÇÃO DO INIBIDOR DA ESTERASE C1, COM UM MÁXIMO DE ADSORÇÃO A 62%, PELO TITULAR DA AIM FOI, DE QUALQUER FORMA, VERIFICADA DURANTE UMA INSPEÇÃO DE ROTINA DAS INSTALAÇÕES DE FABRICO (MARBURGO) EM NOVEMBRO DE 2011. ALÉM DISSO, OS LABORATÓRIOS OFICIAIS DE CONTROLO DE MEDICAMENTOS RELATIVAMENTE AO VIVAGLOBIN REALIZARAM UM TESTE DA ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE (TGA E NAPTT) EM LOTES SUBMETIDOS À CERTIFICAÇÃO OFICIAL DE LIBERTAÇÃO DO LOTE AO LONGO DO PROCEDIMENTO, CONFIRMANDO OS PADRÕES DE QUALIDADE DO MEDICAMENTO LIBERTADO.

## **Estudos de segurança e plano de gestão dos riscos**

A EMPRESA APRESENTOU UM PLANO DE GESTÃO DOS RISCOS (PGR) ABRANGENTE, QUE INCLUIU TODOS OS DOCUMENTOS RELEVANTES RELACIONADOS COM A ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICO E QUE RESULTOU NA MONITORIZAÇÃO DE SEGURANÇA DOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS.

DEPOIS DE ANALISAR OS DADOS SUBMETIDOS, O CHMP CONSIDERA QUE AS SEGUINTE ATIVIDADES DE MINIMIZAÇÃO DOS RISCOS SÃO NECESSÁRIAS PARA A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO:

O TITULAR DA AIM DEVE, COMO CONDIÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, SUBMETER UMA ALTERAÇÃO ÀS AUTORIDADES NACIONAIS COMPETENTES NO PRAZO DE UM MÊS APÓS A DECISÃO DA COMISSÃO NO SENTIDO DE ALTERAR O PGR. A VERSÃO REVISTA DO PGR DEVE SER ALTERADA DE MODO A INCLUIR O IMPORTANTE RISCO POTENCIAL DE ETE, PORMENORIZANDO ATIVIDADES DE ROTINA DE MINIMIZAÇÃO DOS RISCOS DE ETE, CONFORME "INCLuíDO NA SECÇÃO DAS PRECAUÇÕES DO RCM (SECÇÃO 4.4), E INCLuíDO NA SECÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DO RCM (SECÇÃO 4.8)."

O CHMP REGISTOU QUE O TITULAR DA AIM DECLARA NO SEU CONJUNTO DE RESPOSTAS QUE, INDEPENDENTEMENTE DA DISCUSSÃO ATUAL RELATIVA AO VIVAGLOBIN, A CSL BEHRING PLANEOU UMA ESTRATÉGIA DE GESTÃO DO CICLO DE VIDA PARA SUSPENSÃO GRADUAL DO VIVAGLOBIN E SUBSTITUI-LO PELA FORMULAÇÃO DE IG SC A 20%, O HIZENTRA E, POR CONSEQUENTE, ATÉ FINAL DE 2012, TODOS OS DOENTES DEVERÃO TER MUDADO PARA ESSA FORMULAÇÃO.

O TITULAR DA AIM DECLARA QUE OS PROCESSOS DE NOTIFICAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA EXISTENTES SERÃO SUFICIENTES PARA MONITORIZAR OS ACONTECIMENTOS ADVERSOS TROMBOEMBÓLICOS ASSOCIADOS À TERAPÉUTICA COM VIVAGLOBIN ATÉ QUE OCORRA A TRANSIÇÃO. O CHMP NÃO ESTÁ DE ACORDO COM O SUPRAMENCIONADO E REQUER QUE O TITULAR DA AIM

REALIZE UMA MONITORIZAÇÃO MELHORADA DOS LOTES, CONFORME DEFINIDO NO PLANO DE GESTÃO DOS RISCOS REVISTO E ACORDADO, COM O OBJETIVO DE MONITORIZAR ESPECIFICAMENTE A INCIDÊNCIA DE ETE COM O VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS, APÓS A MELHORIA DO PROCESSO DE FABRICO.

## **Conclusão geral**

EXISTEM EVIDÊNCIAS DE UM AUMENTO DA ATIVIDADE TROMBOGÉNICA EM LOTES PRODUZIDOS DESDE 2008.

DURANTE ESTE PROCEDIMENTO, FOI AVALIADA A CAUSA SUBJACENTE DO POTENCIAL TROMBOGÉNICO DO MEDICAMENTO E A MODIFICAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICO DO VIVAGLOBIN PARA REDUZIR EFICAZMENTE AS IMPUREZAS TROMBOGÉNICAS NO MEDICAMENTO.

A CAUSA SUBJACENTE FOI O PROCESSO OPCIONAL PARA A ADSORÇÃO DO COMPLEXO DE PROTROMBINA E, POSSIVELMENTE, DO INIBIDOR DA ESTERASE C1, O QUE FAZ COM QUE SEJA POSSÍVEL DETERMINAR QUE A ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE DO MEDICAMENTO SE DEVE PRINCIPALMENTE AO FXIa E À ATIVIDADE TIPO CALICREÍNA.

O CHMP CONSIDERA QUE A EMPRESA DEVE EFETUAR O FABRICO COM UM PASSO DE ADSORÇÃO SISTEMÁTICA DE MODO A DIMINUIR A ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE (LOTES COM ADSORÇÃO A 100% DA ATIII) E DEVE LIMITAR A ADSORÇÃO OPCIONAL DO INIBIDOR DA ESTERASE C1 NA RESINA QAE SEPHADEX A UM MÁXIMO DE 62%. ALÉM DISSO, O CHMP SOLICITA QUE OS RESULTADOS DO TESTE NAPTT SEJAM INCLUÍDOS NA DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER EM APOIO DO PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO OFICIAL DE LIBERTAÇÃO DO LOTE, ABRANGENDO TODAS AS DILUIÇÕES (1:100, 1:10).

O COMITÉ CONSIDERA QUE, DADO QUE A QUALIDADE DO MEDICAMENTO ESTÁ GARANTIDA, NÃO É NECESSÁRIO PROCEDER A UMA RECOLHA DOS LOTES.

O CHMP REGISTOU QUE O TITULAR DA AIM PLANEIA LEVAR A CABO UMA SUSPENSÃO GRADUAL DO VIVAGLOBIN E ACELERAR A TRANSIÇÃO PARA A FORMULAÇÃO DE IG SC A 20%, O HIZENTRA.

## **FUNDAMENTOS PARA A MANUTENÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO SUJEITA A CONDIÇÕES**

CONSIDERANDO QUE

- O COMITÉ TEVE EM CONTA O PROCEDIMENTO EFETUADO NOS TERMOS DO ARTIGO 36.º DA DIRETIVA 2001/83/CE, COM A ÚLTIMA REDAÇÃO QUE LHE FOI DADA, RELATIVAMENTE AOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM IMUNOGLOBULINA NORMAL HUMANA, VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I).
- O COMITÉ TEVE EM CONTA O RELATÓRIO GLOBAL DA INVESTIGAÇÃO DA CAUSA SUBJACENTE, OS DADOS ANALÍTICOS E A VALIDAÇÃO DO MÉTODO, OS RESULTADOS FINAIS RELATIVOS À INVESTIGAÇÃO DO NAPTT E O PLANO REVISTO DE GESTÃO DOS RISCOS.
- O COMITÉ CONCLUI QUE O TITULAR DA AIM REALIZOU UMA INVESTIGAÇÃO ABRANGENTE DA CAUSA SUBJACENTE NO ÂMBITO DO PROCESSO POR FRACIONAMENTO DE COHN AUTORIZADO, CAUSADOR DO RISCO DE EVENTOS TROMBOBÓLICOS (ETE) EM DOENTES TRATADOS COM O VIVAGLOBIN NAS CONDIÇÕES NORMAIS DE UTILIZAÇÃO, DESDE 2008. ESTA INVESTIGAÇÃO SUPORTA A CONCLUSÃO DE QUE O FXIa É O PRINCIPAL FATOR QUE CONTRIBUI PARA O POTENCIAL TROMBOGÉNICO DO VIVAGLOBIN, SENDO A CALICREÍNA UM FATOR DE MENOR IMPORTÂNCIA.
- O COMITÉ CONSIDERA QUE FORAM IDENTIFICADOS DIVERSOS PARÂMETROS E PASSOS ESSENCIAIS DO PROCESSO, NO ÂMBITO DO ATUAL PROCESSO DE FABRICO UTILIZADO PARA PRODUZIR O VIVAGLOBIN E QUE ESTÃO AGORA IMPLEMENTADAS MEDIDAS CORRETIVAS E PREVENTIVAS ADEQUADAS. RELATIVAMENTE A ESTES ASPETOS, O COMITÉ REGISTA QUE FOI GARANTIDO UM PASSO DE ADSORÇÃO SISTEMÁTICA EM HEPARINA-SEFAROSE PARA DIMINUIR A ATIVIDADE PRÓ-COAGULANTE, QUE FOI APLICADA UMA RESTRIÇÃO ADICIONAL DO PROCESSO DE FABRICO RELATIVAMENTE À ADSORÇÃO OPCIONAL DO INIBIDOR DA ESTERASE C1 NA RESINA QAE SEPHADEX, E QUE OS RESULTADOS DO TESTE NAPTT SERÃO INCLUÍDOS NA DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER EM APOIO DO PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO OFICIAL DE LIBERTAÇÃO DO LOTE, ABRANGENDO TODAS AS DILUIÇÕES (1:100, 1:10).
- POR FIM, O COMITÉ REQUEREU AO(S) TITULAR(ES) DA AIM QUE REALIZASSE(M) UMA MONITORIZAÇÃO MELHORADA DOS LOTES, TAL COMO DEFINIDO NO PLANO REVISTO E ACORDADO DE GESTÃO DOS RISCOS, DE MODO A MONITORIZAR, EM PARTICULAR, A INCIDÊNCIA DE ETE RELACIONADOS COM O VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS NA SEQUÊNCIA DA MELHORIA DO PROCESSO DE FABRICO.

FACE AO ACIMA DESCRITO, O COMITÉ CONSIDERA QUE A RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO DO VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS É POSITIVA EM CONDIÇÕES NORMAIS DE UTILIZAÇÃO E, POR CONSEQUENTE, RECOMENDA A MANUTENÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE

INTRODUÇÃO NO MERCADO, COM UMA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RESPEITANTE ÀS ALTERAÇÕES DO PROCESSO DE FABRICO E REQUISITOS DE SUBMISSÃO DOS RESULTADOS DO TESTE NAPTT NA DOCUMENTAÇÃO DE LIBERTAÇÃO DOS LOTES, SUJEITA ÀS CONDIÇÕES ESTABELECIDAS NO ANEXO III PARA O VIVAGLOBIN E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I).

## **Anexo III**

### **CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**AS AUTORIDADES NACIONAIS COMPETENTES DEVERÃO ASSEGURAR QUE AS SEGUINTEs CONDIÇÕES SÃO CUMPRIDAS PELO(S) TITULAR(ES) DA(S) AIM:**

**QUALIDADE**

A ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RESPEITANTE ÀS ALTERAÇÕES A NÍVEL DO PROCESSO DE FABRICO:

- UM PASSO DE ADSORÇÃO DE ROTINA EM HEPARINA-SEFAROSE (ERA PREVIAMENTE OPCIONAL);
- OS RESULTADOS DO TESTE NAPTT TERÃO DE SER INCLUÍDOS NA DOCUMENTAÇÃO A SUBMETER EM APOIO DO PROCEDIMENTO DE CERTIFICAÇÃO OFICIAL DE LIBERTAÇÃO DO LOTE E COBRIRÃO TODAS AS DILUIÇÕES (1:100, 1:10).
- UM MÁXIMO DE ADSORÇÃO A 62% DO INIBIDOR DA ESTERASE C1 NA RESINA QAE SEPHADEX.

**FARMACOVIGILÂNCIA**

É SOLICITADO AO TITULAR DA AIM QUE SUBMETA UM PGR REVISTO ÀS ANC NO PRAZO DE UM MÊS APÓS A DECISÃO DA COMISSÃO. A VERSÃO REVISTA DO PGR DEVE SER ALTERADA DE MODO A INCLUIR O IMPORTANTE RISCO POTENCIAL DE ETE, PORMENORIZANDO ATIVIDADES DE ROTINA DE MINIMIZAÇÃO DOS RISCOS DE ETE, CONFORME "INCLUÍDO NA SECÇÃO DAS PRECAUÇÕES DO RCM (SECÇÃO 4.4), E INCLUÍDO NA SECÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DO RCM (SECÇÃO 4.8)."