

PERIODIČNI IZVEŠTAJ O SIGURNOSTI CIMAVAX EGF

Naziv proizvoda: CIMAVAX EGF (vakcina konjugovana iz epidermalnog faktora rasta i transportnog proteina P64, emulgovana sa Montanide ISA 51 VG)

Naziv i adresa nosioca ovlašćenja za komercijalizaciju: QUALITY PHARMA EIRL. Jr. Pacasmayo NO. 840-842

Naziv i adresa nosioca distribucije u Peruu: QUALITY PHARMA EIRL. Jr. Pacasmayo NO. 840-842

Period pokriven ovim izveštajem: 7.oktobar 2009. do 21. januar 2011.

Datum izveštaja: 30. maj 2011.

Pripremio: Claudia Cecilia Oliva Hanke, Asistent onkološke oblasti na IPICMED (Peruanski istraživački institut u medicinskim naukama- Instituto Peruano de Investigacion en Ciencias Medicas)

Pregledao: Dr Diego Venegas Ojeda, Onkološka klinika, Medicinski asistent u onkološkoj oblasti na IPICMED-u

Odobrio: Lic. Jorge Chuquillanqui Limaylla, Hemičar farmaceut na IPICMED-u.

Uvod

Vakcina CIMAvax EGF je konjugat vakcina od humanizovanog rekombinantnog epidermalnog faktora rasta i rekombinantnog transportnog proteina P64K. Obe pročišćene komponente se povezuju hemijski koristeći reagens glutaraldehid, a potom, hemijski konjugat je pročišćen ultrafiltracijom. CIMAvax EGF je pripremljen kao emulzija kombinujući konjugat sa Montanide ISA 51 (adjuvant) neposredno pre administriranja.

Humanizovani rekombinantni EGF (epidermalni faktor rasta) se dobija od kvasca *Saccharomyces cerevisiae*, i on je molekul polipeptid od 53 aminokiseline, molekularne težine 6,054 Kda. Rekombinantni protein P64K je protein membrane *Neisseria Meningitides* dobijen rekombinantnim putevima počev od *E.coli*. Ponaša se kao „carrier“ (transportni protein) povećavajući imunološki odgovor konjugata.

Adjuvant Montanide ISA 51 VG (potiče od Seppic, Francuska). To je masan adjuvant namenjen za upotrebu na ljudima, može se mešati direktno sa vodenim posrednikom da bi se dobile stabilne emulzije koje ne pokazuju toksičnost.

Njen farmaceutski oblik se sastoji u suspenziji u obliku injekcije.

CIMAvax EGF je tečnog izgleda, bistar i providan, i mešajući se sa Montanide ISA 51VG, pretvara se u emulziju bele boje.

Svaka bočica preparata vakcine sadrži:

Konjugat rhEGF-rP64K 0,9 mg.

Ekscipijenti csp. 0,9 mL

Svaka bočica uljanog adjuvanta sadrži:

Montanide ISA 51 VG 0,8 mL

CIMAvax – EGF je namenjen pacijentima sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, u naprednim fazama (IIIb / IV).

Mehanizam delovanja vakcine CIMAvax EGF se sastoji u razvijanju imunog odgovora u obliku antitela koja posebno prepoznaju EGF; ova antitela se vezuju za pomenuti molekul EGF i sprečavaju njegovo sjedinjavanje sa receptorom membrane (EGFR), sprečavajući na taj način pokretanje mehanizama ćelijske proliferacije koja nastaje iz ovog sjedinjavanja EGF-a sa receptorom, što dokazuje sprečavanje fosforilacije EGFR-a. Brojnost anti-EGF antitela, nakon imunizacije sa CIMAvax EGF-om i njenog održavanja tokom vremena je direktno i srazmerno povezana sa uvećanjem stope preživljavanja.

Sedam završenih kliničkih ispitivanja su procenili sigurnost, imunogenost i terapijsku efikasnost u smislu preživljavanja pacijenata sa nemikrocelularnim (CPNCP) karcinomom pluća u naprednim fazama. Najčešće neželjene reakcije koje su zabeležene su:

Lokalne: Eritem i bol na mestu uboda

Sistemske: Povišen krvni pritisak, rumenilo, tremor, anoreksija, grčevi, drhtavica, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica, dispneja, talasi vrućine, hipertenzija i hipotenzija.

Sve ove reakcije se ubrajaju u blage i umerene (stepen 1 ili 2), shodno Opštim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za karcinom, verzija 3. Nisu primećene neželjene reakcije stepena 3 ili 4 povezane sa lečenjem.

Ove reakcije se mogu okončati upotrebom lekova antihistaminika, antipiretika i konvencionalnih analgetika.

Stanje tržišnih ovlašćenja

CIMAvax EGF ima sanitarnu registraciju u indikaciji nemikrocelularnog karcinoma pluća napredne faze nakon prve linije hemoterapije, pod istim komercijalnim imenom u sledećim zemljama:

Kuba: Sertifikat sanitarne registracije izdat od strane Centra za državnu kontrolu kvaliteta lekova (CECMED) Ministarstva zdravlja Kube. Broj registracije: B-08-063-L03-C, izdat 12.juna 2008.

Peru: Sertifikat sanitarne registracije izdat od strane Direkcije za medikamente, potrošni materijal i lekove (DIGEMID), Ministarstva zdravlja u Peruu. Broj registracije: BE-00524, izdat 25. avgusta 2008.

Aktualizacija radnji preduzetih od strane regulatornih vlasti ili nosioca odobrenja za komercijalizaciju iz sigurnosnih razloga

Tokom perioda ovog izveštaja nije bilo neophodno realizovati radnje od strane regulatorne vlasti niti od strane nosioca komercijalizacije.

Promene u informaciji u vezi sa proizvodom

Tokom perioda ovog izveštaja nisu realizovane promene u informaciji o sigurnosti proizvoda u prospektu ili u monografiji registracije. U prilogu se nalazi važeći dodatak u aneksu 1.

Izloženi pacijenti

Preduzeće QUALITY PHARMA EIRL ima sistem Farmakovigilance koji omogućava dobijanje detaljne informacije o pacijentima koji primaju CIMAvax EGF.

Lekarima koji prepisuju ovaj proizvod se dostavlja formular koji obuhvata informaciju o sigurnosti (priloženo u aneksu 2), ovaj formular treba biti poslat u preduzeće QUALITY PHARMA EIRL. Osim toga preduzeće raspolaže telefonskom linijom koja je namenjena za primanje informacija o neželjenim reakcijama.

U periodu obuhvaćenom ovim izveštajem, komercijalizovane su u IPICMED-u u Peruu 149 jedinica

CIMAVAX EGF (123 jedinica besplatnog karaktera i 26 sa komercijalnom vrednošću). Svaka doza ili jedinica sadrži 4 bočice od 0.9 ml konjugata vakcine EGF-P64 i 4 bočice od 0.8 ml Montanide ISA 51.

Broj pacijenata izloženih CIMAVAX-u u Peruu od oktobra 2009. do januara 2011. je bio 22 pacijenta, od kojih je 19 pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća bilo lečeno na IPICMED-u i za koje imamo informacije koje predstavljamo u nastavku.

U čitavom ovom periodu od 2009. do 2010. nije zabeležena ni jedna teška niti ozbiljna neželjena reakcija u vezi sa ovim proizvodom.

Pročne primljene doze su bile 8 doza u opsegu između 2 doze i 21 doze. Srednja doza je bilo 6 doza. (Pogledajte tabelu 1).

Tabela 1: Broj primljenih doza po pacijentu u IPICMED-u.

Br. doza	Br.pacijenata	procenat
2	1	5.26
4	1	5.26
5	1	5.26
6	7	36.84
7	1	5.26
8	4	21.05
10	1	5.26
11	1	5.26
15	1	5.26
21	1	5.26
UKUPNO	19	100

Tri pacijenta su primila CIMAVax –EGF van IPICMED-a: Jedan pacijent sa karcinomom pluća EC IIIIB, drugi sa karcinomom dvanaestopalačnog creva i treći sa karcinomom prostate, za koje nemamo informaciju o broju doza ni o neželjenim reakcijama.

Od 19 pacijenata lečenih na IPICMED-u, kod njih 4 nisu zabeležene neželjene reakcije tokom svih aplikacija (21,05%); kod ostalih pacijenata zabeleženo je barem jednom neželjena reakcija povezana sa lekom.

Od ukupno 149 aplikacija realizovanih na 19 pacijenata na IPICMEDu, kod 71 od njih su se pojavile neželjene reakcije, (49,7%) koje su bile kategorizovane u skladu sa verzijom 3 Opšteg kriterijuma toksičnosti (CTC) i predstavljeni su u Tabli br. 2

Tabla br. 2: Neželjene reakcije povezane sa CIMAVax-om kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća lečenih na IPICMED-u

		Stepen CTC	Stepen CTC	Stepen CTC	
Neželjena reakcija	Učestalost	I	II	III	procenat
Bol na mestu uboda	59	53	6		39.60
Groznica	21	13	7	1	14.09
Drhtavica	11	9	2		7.38
Glavobolja	5	4	1		3.36
Artralgija	4	2	2		2.68
Eritema	4	3	1		2.68
Induracija	4	4	0		2.68
Mialgija	3	3	0		2.01
Mučnina/povraćanje	3	2	1		2.01
Astenija	2	2	0		1.34
Celulitis	2		2		1.34
Grčevi u stomaku	1	1	0		0.67
Osip	1	1	0		0.67
Kašalj	1	1	0		0.67

Izvor: Izveštaj slučajeva studije Farmakovigilance IPICMED

Procenat prema ukupnom broju imunizacija

Posmatrali smo ukupno 121 neželjenu reakciju, sve te neželjene reakcije su prethodno bile opisane u dodatku/umetku za preparat, gde preovlađuju lokalne reakcije: bol na mestu uboda, a slede sistemske reakcije: groznica, drhtavica, blagog do umerenog intenziteta. Prema klasifikaciji CTC (Opšti kriterijum toksičnosti) 98/121 reakcija je bilo kategorizovano kao stepen 1 (81%), 22/121 reakcije su bile klasifikovane kao stepen 2 (18,2%) a samo jedna febrilna reakcija je zabeležena kao stepen 3 (0,8%).

Nisu zabeležene ozbiljne niti neočekivane reakcije u ovoj seriji slučajeva.

Ukupno izloženih pacijenata

Broj pacijenata izloženih CIMAVAX –u u Peruu od oktobra 2009. do januara 2011. godine bio je 22 pacijenta.

Predstavljanje pojedinačnih slučajeva

Po onome što je navedeno u epigrafu 5, pošto nije primljen ni jedan izveštaj o neželjenim reakcijama ne postoje pojedinačni slučajevi koji bi se predstavili.

Kliničke studije

Ne postoje završene kliničke studije niti u toku u Peruu. Samo postoji jedna studija postkomercijalne Farmakovigilance, iz koje je prethodno i opisan profil sigurnosti.

Ostale informacije

U periodu ovog izveštaja nisu primljeni izveštaji o nedostatku efikasnosti.

Opšta procena sigurnosti

Pacijenti lečeni CIMAvax EGF-om su pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama, opšteg stanja progresije na prethodne razne linije lečenja, multi lečenja, uprkos ovom stanju veoma loše prognoze, nisu zabeležene teške niti ozbiljne reakcije tokom lečenja sa CIMAvax EGF-om, čak ni zbog pripisivanja vakcine tokom 2010. godine CIMAvax EGF je bio jako dobro tolerisan, uključujući i poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata.

Zaključak

U periodu koji pokriva ovaj izveštaj urađena je detaljna revizija informacije o sigurnosti CIMAVAX kod 22 pacijenta koja su lečena ovim lekom tokom 2010. godine.

Nisu predstavljeni izveštaji o ozbiljnim ili neočekivanim neželjenim reakcijama koje se pripisuju ovom proizvodu, jedino neželjene reakcije koje su već opisane u prethodnim studijama; zbog toga ne postoje razlozi za predlaganje promena u profilu sigurnosti ovog leka.

Aneks 1

Važeći dodatak/umetak za CIMAVAX u 2010. godini

CIMAvax – EGF

DCI: Konjugat rEGF – rP64k

Hemijski konjugat humanog rekombinantnog Epidermalnog faktora rasta spojen sa rekombinantnim proteinom rP64K.

Farmaceutski oblik: Emulzija za injekciju

Sastav: Svaka kutija sadrži dve bočice, jednu sa preparatom vakcine i drugu sa uljanim adjuvantom.

Svaka bočica preparata vakcine sadrži:

Konjugat rEGF-rP64K	0,9 mg.
---------------------	---------

Ekscipijenti csp.	0,9 mL
-------------------	--------

Svaka bočica uljanog adjuvanta sadrži:

Montanide ISA 51 VG	0,8 mL
---------------------	--------

FARMAKOLOŠKO DELOVANJE:

EGF je molekul polipeptid od 53 aminokiseline, molekularne težine 6,054 Kda, koji je prvi put izolovan iz submaksilarne žlezde miša (Cohen S, 1962).

Receptor Epidermalnog faktora rasta (EGF-R) je glikoprotein membrane od 170 Kda, čiji je intracelularni domen povezan sa specifičnim delovanjem tirozin kinaze. Aktivacija EGFR-a njegovim vezama menja regulaciju celularnog kruga (uvećavajući proliferaciju), blokira apoptozu, promovira angiogenezu, povećava motilitet, prijemčivost i kapacitet invazivni i metastazije ćelija neoplazije. Veze EGFR-a obuhvataju epidermalni faktor rasta (EGF), faktor transformacije rasta alfa (TGF alfa), epigen, epiregulin, betacelulin i epidermalni faktor rasta jedinjenja sa heparinom (HB-EGF).

Izražavanje EGFR-a se nalazi uvećano za jednu trećinu kod svih tumora epitelnog porekla, uključujući neoplazije pluća, prostate, grudi, debelog creva, glave i vrata, jajnika, grlića materice, jednjaka, stomaka, pankreasa, bubrega i tumora astrocitoma.

Epidermalni faktor rasta (EGF) je peptid sposoban da stimuliše in vitro i in vivo (van i u živom organizmu) celularnu proliferaciju epitelnu i mezenhimsku putem receptora membrane. Tokom poslednjih godina, Receptor Epidermalnog faktora rasta (EGF-R) je postao široko istražena tema u antikancerogenoj terapiji.

Većina nemikrocelularnih karcinoma pluća (CPCNP) prenaplašava receptor Epidermalnog faktora rasta. Prenaplašavanje EGF-R se može udružiti sa lošom prognozom. U jednoj studiji 121 pacijenta sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, prenaplašavanje EGF-R je posmatrano u 83% slučajeva i bio je značajan faktor prognoze. Sistem EGF/EGFR je tako jedan atraktivan kandidat za terapiju odgovarajućih kancera. Mnoga klinička ispitivanja su istražila upotrebu inhibitora receptora EGF za lečenje CPCNP. Tarseva, jedan mali molekul koji sprečava EGFR je registrovan 2005. godine kao druga linija terapije CPCNP.

Rezultati pilot ispitivanja i ispitivanje Faze II sa CIMAvax EGF-om kod odraslih pacijenata naprednih faza CPCNP pokazuju delovanje ovog novog leka. Aktivnost ove vakcine produžava život ovim pacijentima i povezuje se sa imunim odgovorom.

Vakcina CIMAvax EGF sadrži humani rekombinantni EGF vezan za transportni protein rP64K od Neisseria Meningitidis i adjuvant Montanide ISA 51VG.

Imunizacija vakcinom podstiče pojavu specifičnih antitela protiv EGF-a, koji izazivaju oduzimanje ili imunološku „kastaciju“ ovog proteina.

Pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća naprednih faza, imunizovani vakcinom EGF evidentirali su povećanje stope preživljavanja u poređenju sa pacijentima lečenim najboljom podržanom terapijom.

INDIKACIJE

CIMAvax-EGF je indikovano kod odraslih pacijenata koji imaju nemikrocelularni karcinom pluća u naprednim fazama (IIIb / IV), sa prethodnom dozom ciklofosfamida.

INTERAKCIJE SA DRUGIM LEKOVIMA

Nije poznata imunogenost CIMAvax EFG-a kod pacijenata koji primaju citotoksičnu terapiju ili druge lekove imunosupresive.

KONTRAINDIKACIJE

CIMAvax EFG je kontraindikovano kod pacijenata koji su u drugom stanju ili koji doje, kod pacijenata sa istorijom alergije na neki sastojak hemijskog ili biološkog jedinjenja sličan vakcini, kod pacijenata koji imaju neku nekontrolisanu propratnu bolest uključujući aktivne infekcije, simptomatičnu kongestivnu srčanu insuficijenciju, nestabilnu anginu pektoris i srčanu aritmiju.

Vakcina je kontraindikovana kod pacijenata sa prethodnom preosetljivošću na ciklofosamid i kod dece.

MERE OPREZA

CIMAvax EGF treba koristiti s oprezom kod pacijenata koji se žale na insuficijenciju bubrega ili jetre.

INKOMPATIBILNOST

Nije pronađena.

NEŽELJENE REAKCIJE

Nakon upotrebe vakcine mogu da se pojave ozbiljne sistemske neželjene reakcije kao što su glavobolja, drhtavica, tremor, dispneja, bol u grudima, znojenje, hladnoća i opšte loše stanje. Ove reakcije se mogu okončati upotrebom lekova antihistaminika, antipiretika i konvencionalnih analgetika.

Koristili su se razni preparati vakcine koji sadrže EGF kao aktivan princip u 6 kliničkih ispitivanja gde su lečeni pacijenti sa uznapredovalim karcinomom pluća. CIMAvax EGF je bio dobro tolerisan. Većina neželjenih reakcija je klasifikovana kao blaga ili umerena.

Najčešće sistemske neželjene reakcije su crvenilo, anoreksija, grčevi, drhtavica, tremor, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica, dispneja, talasi vrućine, arterijska hipertenzija i hipotenzija. Takođe su primećene i lokalne neželjene reakcije kao što su eritem i bol na mestu injekcije.

NAPOMENA

Treba se proveriti formiranje emulzije pre administriranja vakcine.

PREDOZIRANJE

Nepoznati su efekti predoziranja CIMAvax EGF-om.

DOZA

Aktuelna formulacija vakcine sadrži 0,9 mg po dozi u konjugatu rEGF-rP64K u jednoj količini od 0,9mL. Ovaj hemijski konjugat se treba pomešati sa istom količinom Montanide ISA 51 VG.

Imunizacije se daju intramuskularno, koristeći sterilan špric, na mestu pelcovanja na gluteusnoj regiji.

Shema imunizacije bi bila sledeća:

Pred-lečenje sa ciklofosfamidom (200 mg/m²): DAN 1

Prva imunizacija (0,9mg / 0,9 mL): DAN 4

Druga imunizacija (0,9mg/ 0,9 mL): DAN 18

Treća imunizacija (0,9mg/ 0,9 mL): DAN 42

Četvrta imunizacija (0,9mg/ 0,9 mL): DAN 56

Daju se reimunizacije mesečno počevši od trećeg meseca, koristeći istu dozu, doživotno.

NAČIN ADMINISTRACIJE

Intramuskularnim putem.

UPUTSTVO ZA UPOTREBU

Postupak treba uraditi medicinska sestra/brat zadužen za administriranje:

1. Proverite da li su bočice u okviru perioda važenja naznačenog na etiketi, i da li je proizvod čuvan na temperaturi od 2 do 8 °C.
2. Upravo pred davanje injekcije pacijentu, napunite 0.8 mL kojugata rEGF-P64K u sterilni i apirogeni špric od 3 mL (bez gumenog zaptivača na klipu), sa iglom 21 ½ G.
3. Kasnije se ovaj sadržaj ubrizgava u ampulu u kojoj se nalazi adjuvant, tako da se ravnomerno pomešaju (0.8 mL rEGF-rP64K + 0.8 mL Montanide ISA 51 VG).
4. Zatim se vrši emulgovanje sadržaja iz obe ampule, a potom i ubrizgavanje/izbacivanje sadržaja (koji je već pomešan), sa sterilnim špricem od 3 mL koji je prethodno opisan.
5. Ubrižgavanje/izbacivanje hemijskog konjugata sa adjuvantom treba da se ponovi od 6 do 10 puta, kako bi se obezbedilo stvaranje stabilne emulzije.
6. Ubrižgajte 1,2 mL gotove emulzije.

USLOVI ČUVANJA

Držite obe bočice u frižideru na temperaturi od 2 do 8 °C.

Uvezao:

QUALITY PHARMA EIRL

Jr. Pacasmayo 840, Lima 01 – Peru

RUC No. 20472757254

Tel. 330-2941 / Fax 330-6469