

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Инжекцията етопозид фосфат се предлага под формата на непирогенен лиофилизиран прах, предназначен за реконституиране и/или разтваряне в подходяща парентерална среда преди интравенозно (IV) прилагане. Предлага се като единична доза от 114 mg етопозид фосфат (еквивалентна на 100 mg етопозид) в стерилен флакон и 1 140 mg етопозид фосфат (еквивалентна на 1 000 mg етопозид) в многодозов флакон (само в Германия).

Etorophos съдържа етопозид фосфат, прекурсор на етопозид, който бързо се трансформира в етопозид *in vivo*. Етопозид е полусинтетично производно на подофилотоксин, който разкъсва двойноверижната ДНК чрез взаимодействие с ДНК-топоизомераза II или чрез образуването на свободни радикали. Етопозид се използва за лечение на различни неопластични заболявания. Първото европейско разрешение за употреба е издадено на 12 април 1996 г. в Швеция. Понастоящем Etorophos е разрешен за употреба в Германия, Обединеното кралство, Франция и Швеция.

Etorophos и свързани с него имена е включен в списъка на продукти за хармонизация на кратката характеристика на продукта (КХП), съставен от CMDh в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на гореспоменатия продукт, на 14 октомври 2015 г. Европейската комисия уведоми CHMP/Европейската агенция по лекарствата за сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО за Etorophos и свързани с него имена, за да се премахнат различията в разрешената на национално ниво продуктова информация и по този начин да се хармонизира продуктовата информация в ЕС.

Общо резюме на научната оценка на CHMP

Преразгледаните показания в точка 4.1 на кратката характеристика на продукта (КХП) са:

- Рак на тестисите: първа линия, рецидивиращ или рефрактерен рак на тестисите
- Дребноклетъчен рак на белия дроб
- Лимфом на Ходжкин
- Неходжкинов лимфом
- Остра миелоидна левкемия
- Гестационна трофобластна неоплазия
- Рак на яйчниците: неепителен рак на яйчниците и резистентен на платина/рефрактерен епителен рак на яйчниците

Педиатрични показания са съгласувани за следните показания:

- Лимфом на Ходжкин
- Неходжкинов лимфом
- Остра миелоидна левкемия

По отношение на дозировката, точка 4.2 от КХП, дозите са хармонизирани за всички показания и популации на пациенти — възрастни и педиатрични.

Препоръчителната доза при възрастни пациенти е от 50 до 100 mg/m²/ден от 1-ия до 5-ия ден според текущите указания за клинична практика, макар че когато се прилага за три дни (напр.

ден 1, 3 и 5), дневната доза, която се използва най-често, може да е от 100 до 120 mg/m² на всеки 3 до 4 седмици, в комбинация с други лекарства, показани за заболяването, което се лекува.

При педиатрични пациенти с диагностициран лимфом на Ходжкин, неходжкинов лимфом или остра миелоидна левкемия CHMP препоръчва диапазона от 75 до 150 mg/m²/ден за 2 до 5 дни, в комбинация с други неопластични агенти, подкрепени от проучвания, които са проведени от големи международни групи, сред които Германското общество по детска онкология и хематология при болест на Ходжкин, Групата срещу детския рак и групата по левкемия на Европейската организация за изследване и лечение на детски рак. Въпреки това схемата на лечение и дозирането при тези педиатрични показания трябва да се избират в съответствие с местния стандарт за грижи.

При пациенти с бъбречно увреждане CHMP прие да не се препоръчва намаляване на дозата, когато креатининовият клирънс е > 50 ml/min, както се подкрепя от наличните данни в литературата^{[1][2][3][4][5]}. При бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) 15–5 ml/min) се препоръчва намаляване на дозата с 25 %. ПРУ обсъди също намаляване на дозата при пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий (CrCl < 15ml/min). Данните в литературата за пациенти с CrCl по-малък от 15 ml/min, които са на диализа, препоръчват необходимостта от по-нататъшно намаляване на дозата при тези пациенти, както се посочва от Inoue et al. (2004)^[6]. Това е отразено в предупреждение, включено в точка 4.2 на КХП.

В точка 4.3 на КХП е добавена свръхчувствителност като противопоказание в съответствие с указанието за КХП. Тъй като имуносупресията е много честа нежелана лекарствена реакция при етопозид, съпътстващото използване на живи ваксини е добавено като противопоказание, което е в съответствие с указанието за КХП. И накрая като противопоказание е добавено кърменето, с позоваване на точка 4.6 от КХП, в която кърменето е описано подробно.

В точка 4.4 са хармонизирани следните специални предупреждения и предпазни мерки за употреба, които вече са включени в някои или повечето национални КХП: миелосупресия, вторична левкемия, свръхчувствителност, реакция на мястото на инжектиране, нисък серумен албумин, нарушена бъбречна и чернодробна функция, синдром на тумор лизис и мутагенен потенциал.

В точка 4.5 на КХП взаимодействията, които са документирани в преобладаващата част от настоящите национални КХП, са запазени в хармонизирания текст.

В точка 4.6 на КХП за фертилитет, бременност и кърмене е включена информация за жените с детероден потенциал по отношение на контрацепцията при жените и мъжете. Разделът за бременността е преразгледан в съответствие с приложимото указание^[7]. По отношение на кърменето е добавена информация за факта, че етопозид се екскретира в кърмата (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Тъй като кърмещите жени могат да заменят кърменето с

¹ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982;33:223-238.

² Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

³ Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

⁴ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995;21:33-64.

⁵ Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, Chapter 15, pp.251-269.

⁶ Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004)].

⁷ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

млечни продукти за хранене на тяхното дете, текстът е променен съответно. CHMP също отбеляза, че етопозид може да намали мъжкия фертилитет. В този раздел е включен текст с препоръка за обмисляне на консервация на сперма.

В останалите точки на КХП са включени незначителни промени. Промените, въведени в КХП, са последователно отразени в данните върху опаковката, където е приложимо, но повечето точки са оставени за попълване на национално ниво. Промените в КХП, които са уместни за потребителя, са отразени също в информацията за продукта и са одобрени от CHMP.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Обхватът на сезирането е хармонизиране на информацията за продукта,
- Информацията за продукта, предложена от притежателя на разрешението за употреба, е оценена въз основа на подадената документация и научното обсъждане в Комитета,
- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът взе предвид различията, установени в уведомлението за Etoporphos и свързани с него имена, както и останалите точки на информацията на продукта.
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на информацията за продукта.
- Комитетът прие хармонизираната информация за продукта за Etoporphos и свързани с него имена.

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, информацията за които е изложена в Приложение III за Etoporphos и свързани с него имена (вж. Приложение I).

Следователно CHMP заключи, че съотношението полза/риск за Etoporphos и свързани с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.