

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Injekční etoposid-fosfát se dodává ve formě nepyrogenního lyofilizovaného prášku, který se před intravenózním (i.v.) podáním rekonstituuje a/nebo naředí vhodným parenterálním vehikulem a je k dispozici ve sterilní injekční lahvičce s jednorázovou dávkou 114 mg etoposid-fosfátu (odpovídá 100 mg etoposidu) a velkoobjemové injekční lahvičce pro lékárny s 1140 mg etoposid-fosfátu (odpovídá 1 000 mg etoposidu) (pouze v Německu).

Přípravek Etopophos obsahuje etoposid-fosfát, což je proléčivo etoposidu, které se in vivo rychle přeměňuje na etoposid. Etoposid je polosyntetický derivát podofylotoxinu, který narušuje dvouvláknovou DNA prostřednictvím interakce s DNA topoizomerázou II nebo tvorbou volných radikálů. Etoposid se používá k léčbě různých nádorových onemocnění. První evropská registrace byla udělena dne 12. dubna 1996 ve Švédsku. Přípravek Etopophos je v současné době schválen v DE, FR, SE a UK.

Přípravek Etopophos a související názvy byl zařazen do seznamu přípravků pro harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, který vypracoval výbor CMDh v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES.

Vzhledem k tomu, že členské státy přijaly ohledně registrace výše uvedených přípravků rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomila Evropská komise dne 14. října 2015 výbor CHMP / Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předložení záležitosti přípravku Etopophos a souvisejících názvů k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými informacemi o přípravku, a tak v rámci EU sjednotit různé informace o přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Zrevidovanými indikacemi v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku jsou:

- Karcinom varlat: první linie, recidivující nebo refrakterní karcinom varlat
- Malobuněčný karcinom plic
- Hodgkinův lymfom
- Non-Hodgkinův lymfom
- Akutní myeloidní leukémie
- Gestační trofoblastická neoplázie
- Karcinom vaječníků: non-epiteliální ovariální karcinom a ovariální karcinom rezistentní na platinu / refrakterní epitheliální ovariální karcinom

Pediatrické indikace byly odsouhlaseny v následujících indikacích:

- Hodgkinův lymfom
- Non-Hodgkinův lymfom
- Akutní myeloidní leukémie

S ohledem na dávkování (bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku) byly dávky harmonizovány pro všechny indikace a populace pacientů – dospělou a pediatrickou.

Doporučená dávka u dospělých pacientů je 50 až 100 mg/m²/den, která se v souladu se současnými pokyny pro klinickou praxi podává 1. až 5. den, avšak při podávání během tří dnů (např. 1., 3. a 5. den) může být denní dávka, která se podává nejčastěji, 100 až 120 mg/m² každé 3 až 4 týdny v kombinaci s jinými přípravky indikovanými v léčbě daného onemocnění.

U pediatrických pacientů s diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem, non-Hodgkinovým lymfomem nebo akutní myeloidní leukémií výbor CHMP doporučil dávku v rozmezí 75 až 150 mg/m²/den po dobu 2 až 5 dnů v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky, což bylo potvrzeno ve studiích, které provedly hlavní mezinárodní skupiny jako např. skupina pro Hodgkinovu chorobu německé Společnosti pro dětskou onkologii a hematologii (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie), Skupina pro dětskou onkologii (The Children's Cancer Group) a skupina pro dětskou leukémii Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organization of Research and Treatment of Cancer) a další. Léčebný režim a dávkování u těchto pediatrických indikací by však měly být zvoleny podle místních standardů péče.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se výbor CHMP rozhodl nedoporučit snížení dávky, jestliže je clearance kreatininu > 50 ml/min, což je podpořeno dostupnou literaturou ^{[1][2][3][4][5]}. Při poruše funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 15–50 ml/min) se doporučuje snížení dávky o 25 %. Držitel rozhodnutí o registraci také projednával snížení dávky u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (CrCl < 15 ml/min). Údaje v literatuře u pacientů s CrCl méně než 15 ml/min a na dialýze silně naznačují, že u těchto pacientů je potřeba další snížení dávky, jak vyplývá z posudku Inoue a kol. (2004) ^[6]. Tato skutečnost byla zohledněna v upozornění v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku.

V souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku byla do bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku jako kontraindikace přidána přecitlivělost. Vzhledem k tomu, že imunosuprese je velmi častým nežádoucím účinkem etoposidu, bylo jako kontraindikace přidáno souběžné podání živých vakcín, což je rovněž v souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku. Nakonec bylo jako kontraindikace rovněž přidáno kojení s odkazem na bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku, kde je laktace podrobně popsána.

V bodě 4.4 byla harmonizována následující zvláštní upozornění a opatření pro použití, která byla již součástí některých nebo většiny vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku: myelosuprese, sekundární leukémie, přecitlivělost, reakce v místě vpichu, nízký sérový albumin, porucha funkce ledvin a jater, syndrom nádorového rozpadu a mutagenní potenciál.

V bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku byly v harmonizovaném textu ponechány interakce, které byly zdokumentovány ve většině současných vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku.

S ohledem na fertilitu, těhotenství a kojení byly do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku zahrnuty informace určené ženám ve fertilním věku týkající se antikoncepce u mužů a žen. Bod týkající se těhotenství byl revidován v souladu s příslušnými pokyny^[7]. S ohledem na kojení byla přidána informace o tom, že etoposid se vylučuje do mléka (Léčivé přípravky a mateřské mléko: Thomas W. Hale). Vzhledem k tomu, že kojící ženy mohou pro účely výživy dítěte nahradit kojení mléčnými výrobky, byl text odpovídajícím způsobem změněn. Výbor CHMP také poznamenal, že etoposid může snížit fertilitu u mužů. Do tohoto bodu byl zařazen text týkající se možnosti konzervace spermatu.

Do zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty drobné změny. V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku,

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

² Arbuć 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).

nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni. Změny v souhrnu údajů o přípravku týkající se přímo uživatele byly rovněž zohledněny v příbalové informaci a schváleny výborem CHMP.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sdělení pro přípravek Etopophos a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Etopophos a související názvy.

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Etopophos a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Etopophos a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.