

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Η ένεση φωσφορικής ετοποσίδης παρέχεται ως μη πυρετογόνος λυοφιλοποιημένη σκόνη που προορίζεται για ανασύσταση και/ή αραίωση με κατάλληλο έκδοχο για παρεντερική χορήγηση πριν από την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση και διατίθεται ως στείρο φιαλίδιο μίας δόσης των 114 mg φωσφορικής ετοποσίδης (ισοδύναμο με 100 mg ετοποσίδης) και ως φιαλίδιο για χρήση σε φαρμακείο των 1140 mg φωσφορικής ετοποσίδης (ισοδύναμο με 1000 mg ετοποσίδης) (αποκλειστικά στη Γερμανία).

Το Etorophos περιέχει φωσφορική ετοποσίδη, ένα προφάρμακο της ετοποσίδης που μετατρέπεται ταχύτατα in vivo σε ετοποσίδη. Η ετοποσίδη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της ποδοφυλλοτοξίνης που διασπά τη διπλή αλυσίδα DNA μέσω αλληλεπίδρασης με την DNA-τοποϊσομεράση II ή μέσω του σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Η ετοποσίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασματικών νόσων. Η πρώτη έγκριση στην Ευρώπη δόθηκε στη Σουηδία στις 12 Απριλίου 1996. Το Etorophos είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο σε DE, FR, SE και UK.

Το Etorophos και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του συμπεριλήφθηκαν στον κατάλογο προϊόντων που προορίζονται για εναρμόνιση της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), ο οποίος καταρτίστηκε από τη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), σύμφωνα με το άρθρο 30, παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Λόγω των αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στις 14 Οκτωβρίου 2015 στην CHMP/στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την κίνηση διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για το Etorophos και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP**

Οι αναθεωρημένες ενδείξεις της παραγράφου 4.1 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) είναι:

- Καρκίνος των όρχεων: πρώτης γραμμής, υποτροπιάζων ή ανθιστάμενος καρκίνος των όρχεων
- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Λέμφωμα Hodgkin
- Λέμφωμα μη Hodgkin
- Οξεία μυελογενής λευχαιμία
- Τροφοβλαστική νεοπλασία της κύησης
  
- Καρκίνος των ωοθηκών: μη επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών και ανθεκτικός στην πλατίνα/ανθιστάμενος επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών

Παιδιατρικές ενδείξεις συμφωνήθηκαν για τις παρακάτω ενδείξεις:

- Λέμφωμα Hodgkin
- Λέμφωμα μη Hodgkin
- Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Σε ό,τι αφορά τη δοσολογία, στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ, οι δόσεις εναρμονίστηκαν για όλες τις ενδείξεις και για όλους τους πληθυσμούς ασθενών, ενήλικες και παιδιατρικούς.

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες ασθενείς είναι 50 έως 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για τις ημέρες 1 έως 5, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής. Ωστόσο, όταν το φάρμακο χορηγείται τρεις ημέρες (π.χ. ημέρες 1, 3 και 5), η ημερήσια δόση που χρησιμοποιείται συχνότερα μπορεί να είναι είτε 100 έως 120 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενδείκνυνται για την προς θεραπεία νόσο.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με διάγνωση λεμφώματος Hodgkin, λεμφώματος μη Hodgkin ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συνιστά το εύρος 75 έως 150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 2 έως 5 ημέρες σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, όπως υποστηρίζεται από μελέτες που διενεργήθηκαν από μεγάλες διεθνείς ομάδες όπως, μεταξύ άλλων, η Γερμανική εταιρεία παιδιατρικής ογκολογίας και αιματολογίας-Νόσος Hodgkin, η Ομάδα καρκίνου παιδιού και η Ομάδα καρκινοπαθών παιδιών με λευχαιμία του ευρωπαϊκού οργανισμού έρευνας και θεραπείας. Ωστόσο, τα θεραπευτικά σχήματα και η δοσολογία που αφορούν τις εν λόγω παιδιατρικές ενδείξεις θα πρέπει να επιλέγονται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα περίθαλψης.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η CHMP συμφώνησε να μην συστήσει μείωση της δόσης όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι > 50 mL/min, όπως υποστηρίζεται από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία<sup>[1][2][3][4][5]</sup>. Σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 15-50 mL/min], συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25%. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) συζήτησε επίσης τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCl <15 mL/min). Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Inoue κ.ά. (2004)<sup>[6]</sup>, τα βιβλιογραφικά δεδομένα για ασθενείς με CrCl χαμηλότερη από 15 mL/min και υπό αιμοκάθαρση υποδεικνύουν με έμφαση ότι σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης. Αυτό αναφέρεται σε μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.

Η υπερευαισθησία προστέθηκε ως αντένδειξη στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή περί ΠΧΠ. Καθώς η ανοσοκαταστολή είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ετοποσίδης, η ταυτόχρονη χορήγηση ζώντων εμβολίων προστέθηκε ως αντένδειξη, που είναι σύμφωνη με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ. Τέλος, η γαλουχία συμπεριλήφθηκε επίσης στις αντενδείξεις με μια αναφορά στην παράγραφο 4.6 της ΠΧΠ, όπου γίνεται περαιτέρω περιγραφή της.

Οι παρακάτω ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση εναρμονίστηκαν στην παράγραφο 4.4, όπου είχαν ήδη συμπεριληφθεί σε ορισμένες ή στις περισσότερες εθνικές ΠΧΠ: μυελοκαταστολή, δευτεροπαθής λευχαιμία, υπερευαισθησία, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, χαμηλή λευκωματίνη ορού, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, σύνδρομο λύσης του όγκου και μεταλλαξιογόνο δυναμικό.

Στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ, οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στην πλειονότητα των ισχυόντων εθνικών ΠΧΠ έχουν διατηρηθεί στο εναρμονισμένο κείμενο.

Όσον αφορά την παράγραφο 4.6 της ΠΧΠ για τη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία, συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες που απευθύνονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και

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

<sup>2</sup> Arbusk 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.

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

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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)].

αφορούν την αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες. Η παράγραφος για την κύηση αναθεωρήθηκε σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή<sup>[7]</sup>. Όσον αφορά τη γαλουχία, προστέθηκαν πληροφορίες σχετικά με το γεγονός ότι η ετοποσιδη απεκκρίνεται στο γάλα (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Καθώς οι θηλάζουσες γυναίκες θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τον θηλασμό με γαλακτοκομικά προϊόντα στη διατροφή των παιδιών τους, το κείμενο τροποποιήθηκε αναλόγως. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η ετοποσιδη ενδέχεται να μειώσει την ανδρική γονιμότητα. Σε αυτήν την παράγραφο συμπεριλήφθηκε ένα κείμενο για την εξέταση του ενδεχομένου συντήρησης του σπέρματος.

Στις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ συμπεριλήφθηκαν επουσιώδεις αλλαγές. Οι αλλαγές που προστέθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση, ανάλογα με την περίπτωση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, στις περιπτώσεις που αφορούσαν και τον χρήστη, αποτυπώθηκαν στο φύλλο οδηγιών χρήσης και εγκρίθηκαν από την CHMP.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος.
- Οι πληροφορίες προϊόντος που προτάθηκαν από τον κάτοχο κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της Επιτροπής.
- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Etorophos και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Etorophos και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Etorophos και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I).

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Etorophos και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

---

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