

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Süstivat etoposiidfosfaati tarnitakse mittepürogeense lüofiliseeritud pulbrina, millest valmistatakse süstelahus ja/või mida lahjendatakse enne intravenooset (IV) manustamist sobiva parenteraalse vehiikuliga. Ravimit turustatakse 114 mg etoposiidfosfaadina (vastab 100 mg etoposiidile) üheannuselises steriilses viaalis ja 1140 mg etoposiidfosfaadina (vastab 1000 mg etoposiidile) suures apteegiviaalis (ainult Saksamaal).

Etopophos sisaldab etoposiidfosfaati, etoposiid eelravimit, mis muutub organismis kiiresti etoposiidiks. Etoposiid on podofüllotoksiini poolsünteetiline saadus, mis lagundab kaheaheelalisi DNA struktuure DNA-topoisomeraas II toimel või vabade radikaalide moodustumise kaudu. Etoposiid kasutatakse mitmesuguste neoplastiliste haiguste raviks. Euroopas kiideti toimeaine esimest korda heaks Rootsisis, 12. aprillil 1996. Etopophos on praegu heaks kiidetud järgmistes riikides: DE, FR, SE, UK.

Etopophos ja sarnased nimetused lisati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite loetellu.

Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimi müügilubade otsuseid, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Raviameti inimravimite komiteele 14. oktoobril 2015 direktiivi 2001/83 EÜ artikli 30 kohasest esildisest Etopophose ja sarnaste nimetuste kohta, et lahendada erinevused liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabes ja seega ühtlustada ravimiteave kõikjal Euroopa Liidus.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Muudetud näidustused ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 on järgmised:

- Munandivähk: esmane, taastekkinud või ravile raskesti alluv munandivähk
- Väikerakk-kopsuvähk
- Hodgkini lümfoom
- Mitte-Hodgkini lümfoom
- Äge müeloidleukeemia
- Rasedusaegne trofoblastiline neoplaasia
- Munasarjavähk: mitte-epiteelne munasarjavähk ja platiiniresistentne / ravile raskesti alluv epiteelne munasarjavähk

Lepiti kokku järgmised pediatrilised näidustused:

- Hodgkini lümfoom
- Mitte-Hodgkini lümfoom
- Äge müeloidleukeemia

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 („Annustamine ja manustamisviis“) ühtlustati annuseid kõigil näidustustel ja patsiendipopulatsioonidel – nii täiskasvanutel kui ka lastel.

Soovitav täiskasvanute annus on 50...100 mg/m² ööpäevas 1.–5. päeval, vastavalt kehtivatele kliinilise tava suunistele, kuid kolmel päeval manustamise korral (nt 1., 3. ja 5. päeval) tohib sagedaim tavaline annus olla 100...120 mg/m² ööpäevas iga 3...4 nädala tagant koos teiste sama näidustuse jaoks ette nähtud ravimitega.

Hodgkini lümfoomi, mitte-Hodgkini lümfoomi ja ägeda müeloidleukeemia korral lastel soovitab inimravimite komitee annust 75...150 mg/m² ööpäevas 2...5 päeva jooksul kombinatsioonis teiste antineoplastiliste ainetega, mida toetavad uuringud, mille on korraldanud suured rahvusvahelised ühingud, näiteks Saksamaa pediaatrilise onkoloogia ja hematoloogia ühingu (GPOH) Hodgkini lümfoomi üksus, laste vähiuuringühing Children's Cancer Study Group ning Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni (EORTC) laste leukeemia üksus. Samas tuleb nende pediaatriliste näidustuste korral valida raviskeem ja annustamine kohalike ravisuuniste järgi.

Inimravimite komitee nõustus, et neerupuudulikkusega patsientidele ei saa soovitada annuse vähendamist, kui kreatiniini kliirens on >50 ml/min, mida toetab olemasolev kirjandus^{[1][2][3][4][5]}. Neerupuudulikkuse puhul (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min) on soovitatav annust 25% võrra vähendada. Samuti arutas müügiloa hoidja annuse vähendamist patsientidel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (kreatiniini kliirens <15 ml/min). Kirjandusandmetest patsientide kohta, kellel on kreatiniini kliirens <15 ml/min või kes saavad dialüüsi, võib järeldada, et nende annust on vaja veelgi vähendada, nagu kirjeldatakse ülevaates Inoue *et al.* (2004)^[6]. Sellele on pööratud tähelepanu hoiatusega ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

Ülitundlikkus on lisatud vastunäidustuste loetellu ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3, kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunistega. Et immunosuppressioon on etoposiidi väga sage kõrvaltoime, on vastunäidustuste hulka lisatud ka samaaegne elusvaktsiinide manustamine, mis on samuti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunistega. Ka on vastunäidustustest hulka lisatud imetamine, viitega ravimi omaduste kokkuvõtte lõigule 4.6, kus kirjeldatakse imetamisega seotut põhjalikumalt.

Järgmised erihoiatused ja ettevaatusabinõud on ühtlustatud lõigus 4.4, kus need sisaldasid juba enne mõnes riiklikus ravimi omaduste kokkuvõttes või enamikus neist: müelosuppressioon, sekundaarne leukeemia, ülitundlikkus, süstekoha reaktsioon, seerumi väike albumiinisaldus, neeru- ja maksafunktsiooni puudulikkus, tuumorilüüsi sündroom ja mutageensuse potentsiaal.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.5 ühtlustatud tekstis on säilitatud enamikus kehtivates riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes dokumenteeritud koostoimed.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6 („Fertiilsus, rasedus ja imetamine“) lisati fertiilses eas naistele suunatud teave kontratseptsiooni kohta meestel ja naistel. Raseduse jaotis toimetati vastavalt kehtivatele suunistele^[7]. Imetamise kohta lisati teave, et etoposiid eritub rinnapiima (vt Thomas W. Hale, *Medications and Mothers' Milk*). Et imetavad naised saavad asendada lapse toitmisel rinnapiima piimatoodetega, on teksti ka vastavalt parandatud. Inimravimite komitee märkis ka, et etoposiid võib vähendada meeste viljakust. Lõiku lisati tekst soovitusena kaalutleda sperma säilitamist.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes tehti väikesi muudatusi. Ravimi omaduste kokkuvõtte muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistusel, kuid enamik lõike tuleb täita igas riigis eraldi. Kasutajale asjakohased ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused kajastuvad ka pakendi infolehel ja neid toetab inimravimite komitee.

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

² Arbuuck 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).

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- esildise kohaldamisala oli ravimiteabe ühtlustamine,
- müügiloa hoidja esitatud ravimiteabe hindamisel tuginati esitatud dokumentidele ja komitees toimunud teaduslikule arutelule,
- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist,
- komitee arutas Etopophose ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatises tuvastatud erinevusi, samuti ravimiteabe ülejäänud lõike,
- komitee vaatas läbi kõik andmed, mida müügiloa hoidja esitas kavandatava ravimiteabe ühtlustamise toetuseks,
- komitee leppis kokku Etopophose ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe,

soovitas inimravimite komitee muuta Etopophose ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Etopophose ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.