

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az etopozid-foszfát injekciót pirogénmentes, liofilizált por formájában forgalmazzák, amelyet az intravénás (iv.) beadást megelőzően a megfelelő parenterális vivőanyaggal történő feloldásra és/vagy hígításra szántak, és (100 mg etopozidnak megfelelő) 114 mg etopozid-foszfátot tartalmazó, egyszeri dózisú, steril injekciós üvegben, valamint (1000 mg etopozidnak megfelelő) 1140 mg etopozid-foszfátot tartalmazó gyógyszerári ömlesztett tartályban (kizárólag Németországban) kapható.

Az Etopophos etopozid-foszfátot tartalmaz, amely az etopozid előanyaga és *in vivo* gyorsan átalakul etopoziddá. Az etopozid a podofillotoxin félszintetikus származéka, amely a DNS-topoizomeráz II-vel történő kölcsönhatás vagy szabad gyökök termelése által szétszakítja a DNS kettős szálát. Az etopozidot különböző daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák. Európában először Svédországban engedélyezték 1996. április 12-én. Az Etopophos jelenleg Németországban, Franciaországban, Svédországban és az Egyesült Királyságban engedélyezett.

Az Etopophos és kapcsolódó nevek a 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően felkerült azon készítmények CMD(h) által összeállított listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell.

Mivel a tagállamok a fent említett készítmény engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, az Európai Bizottság 2015. október 14-én értesítette a CHMP-t/Európai Gyógyszerügynökséget a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztésről az Etopophos és kapcsolódó nevek vonatkozásában, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett kísérőiratok eltéréseit, és ily módon harmonizálják azokat az EU egész területén.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az alkalmazási előírás 4.1 pontjában a felülvizsgált javallatok a következők:

- Hererák: első vonalbeli, rekurrens és refrakter hererák
- Kissejtes tüdőrák
- Hodgkin limfóma
- Non-Hodgkin limfóma
- Akut mieloid leukémia
- Gestációs trofoblasztos neopláziák
- Petefészek-rák: nem epiteliális petefészek-rák és platina-rezisztens/refrakter epiteliális petefészek-rák

Gyermekgyógyászati javallatban az alábbi indikációkban egyeztek meg:

- Hodgkin limfóma
- Non-Hodgkin limfóma
- Akut mieloid leukémia

Az alkalmazási előírás 4.2 pontjában az adagolást illetően minden javallat és betegcsoport (felőtt és gyermek) esetében harmonizálták az adagokat.

Felőtt betegeknél a javasolt adag 50-100 mg/m²/nap az 1-5. napon a jelenlegi klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelően, azonban amennyiben három napon adják be (például az 1., 3. és 5. napon)

a leggyakrabban alkalmazott napi adag akár 100-120 mg/m² is lehet 3-4 hetente a kezelendő betegség esetében indikált, egyéb gyógyszerekkel kombinálva.

Hodgkin limfómával, non-Hodgkin limfómával vagy akut mieloid leukémiával diagnosztizált gyermekeknél a CHMP a 75-150 mg/m²/nap dózistartományt javasolja 2-5 napig egyéb daganatellenes szerekkel kombinálva, ahogy azt a nagy nemzetközi csoportok – többek között a Német Gyermekonkológiai és Hematológiai Társaság (*Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*) Hodgkin-kór csoport, a Gyermekrák Csoport (*The Children's Cancer Group*) és az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) Gyermekleukémia Csoportja – által végzett vizsgálatok alátámasztják. Azonban a kezelési rendet és az adagolást ezeknél a gyermekgyógyászati javallatoknál a helyi standard kezelésnek megfelelően kell megválasztani.

Vesekárosodott betegek esetében a CHMP egyetértett azzal, hogy ne javasoljanak dóziscsökkentést, ha a kreatinin clearance > 50 ml/min, ahogy azt a rendelkezésre álló szakirodalom is alátámasztja^{[1][2][3][4][5]}. Vesekárosodás esetén (kreatinin clearance (CrCl) 15-50 ml/min) 25%-os dóziscsökkentés javasolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja dóziscsökkentést vetett fel a végstádiumú vesebetegségben szenvedő (CrCl < 15ml/min) betegeknél is. A kevesebb mint 15 ml/min CrCl értékű és dializált betegekre vonatkozó szakirodalmi adatok erősen arra utalnak, hogy további dóziscsökkentés szükséges ezeknél a betegeknél, ahogy Inoue et al. (2004)^[6] áttekintésében szerepel. Az alkalmazási előírás 4.2 pontjában egy figyelmeztetés utal erre.

Az alkalmazási előírás 4.3 pontjába ellenjavallatként feljegyezték a túlérzékenységet az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatással összhangban. Mivel az immunszuppresszió az etopozid nagyon gyakori mellékhatása, az élő vakcinák egyidejű alkalmazását ellenjavallatként illesztették be, ami szintén megfelel az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak. Végezetül ellenjavallatként sorolták fel a szoptatást is, hivatkozva az alkalmazási előírás 4.6 pontjára, amely a szoptatást részletezi.

A 4.4 pontban harmonizálták az alábbi különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket, ahol azok már szerepeltek egyes vagy a legtöbb nemzeti alkalmazási előírásokban: mieloszuppresszió, szekunder leukémia, túlérzékenység, reakciók az injekció beadási helyén, alacsony szérum albuminszint, károsodott vese- és májfunkció, tumor lízis szindróma és mutagén potenciál.

Az alkalmazási előírás 4.5 pontjában a jelenlegi nemzeti alkalmazási előírások többségében dokumentált gyógyszer-kölcsönhatásokat megtartották a harmonizált szövegben.

A termékenységre, terhességre és szoptatásra vonatkozóan az alkalmazási előírás 4.6 pontjában egy tájékoztatást illesztettek be a fogamzóképes korú nők számára a férfiak és nők fogamzásgátlásával kapcsolatosan. A terhességről szóló szakaszt átdolgozták a vonatkozó iránymutatásnak^[7] megfelelően. A szoptatással kapcsolatosan egy tájékoztatást illesztettek be arról a tényről, hogy az etopozid bejut az anyatejbe (Gyógyszerek és az anyatej: Thomas W. Hale). Mivel a szoptató nők a szoptatást

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).

felválthatják tejtermékekre a gyermekük táplálása céljából, a szöveget ennek megfelelően módosították. A CHMP megállapította továbbá, hogy az etopozid csökkentheti a férfi termékenységet. A spermamegőrzés megfontolásáról szóló szöveget illesztettek be ebbe a pontba.

Az alkalmazási előírás további pontjaiban kismértékű módosításokat végeztek. Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, ahol szükséges volt, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg. Az alkalmazási előírás változtatásait, ahol azok relevánsak a felhasználó számára, tükrözték a betegájékoztatóban is, és a CHMP elfogadta azokat.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A betérjesztés a kísérőiratok harmonizációjára terjedt ki.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kísérőiratok a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre kerültek.
- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta az Etopophos és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint a kísérőiratok egyéb pontjait.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság megegyezett az Etopophos-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozó, harmonizált kísérőiratokat illetően.

A CHMP javasolta az Etopophos és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó kísérőiratok a III. mellékletben szerepelnek.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az Etopophos és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.