

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Etopozido fosfato injekcinis preparatas tiekiamas nepirogeninių liofilizuotų miltelių, kuriuos prieš vartojant į veną reikia paruošti ir (arba) praskiesti naudojant tinkamą parenterinį tirpiklį, forma, 114 mg etopozido fosfato (atitinka 100 mg etopozido) vienadoziuose steriliuose buteliukuose ir 1140 mg etopozido fosfato (atitinka 1000 mg etopozido) daugiadoziuose buteliukuose (tik Vokietijoje).

Etopophos sudėtyje yra etopozido fosfato – etopozido provaisto, kuris *in vivo* greitai pavirsta į etopozidą. Etopozidas yra pusiau sintetinis podofilotoksino darinys, kuris nutraukia dviejų gijų DNR sąveikaudamas su DNR topoizomerase II arba suformuodamas laisvuosius radikalus. Etopozidu gydomos įvairios neoplastinės ligos. Pirmąkart Europoje šis vaistas įregistruotas Švedijoje 1996 m. balandžio 12 d. Šiuo metu Etopophos įregistruotas Vokietijoje, Prancūzijoje, Švedijoje ir JK.

Vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Etopophos ir susiję pavadinimai buvo įtraukti į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h) sudarytą preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką reikia suderinti, sąrašą.

Todėl, atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl minėto preparato registravimo, 2015 m. spalio 14 d. Europos Komisija Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP)(Europos vaistų agentūrai) pranešė apie kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl Etopophos ir susijusių pavadinimų, kuriuo siekiama pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumus ir taip suderinti šiuos informacinius dokumentus visoje ES.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje nurodytos peržiūrėtos indikacijos:

- sėklidžių vėžys: pirmos eilės terapija, atsinaujinęs arba refrakterinis sėklidžių vėžys;
- smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys;
- Hodžkino limfoma;
- ne Hodžkino limfoma;
- ūminė mieloidinė leukemija;
- gestacinė trofoblastinė neoplazija;
- kiaušidžių vėžys: neepitelinis kiaušidžių vėžys ir gydymui platinos preparatais atsparus (refrakterinis) epitelinis kiaušidžių vėžys.

Sutarta dėl šių indikacijų vaikų populiacijoje:

- Hodžkino limfomos;
- ne Hodžkino limfomos;
- ūminės mieloidinės leukemijos.

Kalbant apie dozavimą (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius), buvo suderintos pagal visas indikacijas ir visose pacientų populiacijose (suaugusiųjų ir vaikų) skiriamos vaisto dozės.

Vadovaujantis šiuo metu patvirtintomis klinikinės praktikos gairėmis, rekomenduojama vaisto dozė suaugusiems pacientams yra 50–100 mg/m² per parą 1–5-ą gydymo kurso dieną, tačiau, kai vaistas leidžiamas į veną tris dienas (pvz., 1-ą, 3-ą ir 5-ą dieną), dažniausiai skiriama paros dozė gali būti

100–120 mg/m² kas 3–4 savaites, kartu vartojant kitus vaistus, kurie skiriami pagal ligos, kurią numatoma gydyti, indikaciją.

Vaikams, kuriems diagnozuota Hodžkino limfoma, ne Hodžkino limfoma ir ūminė mieloidinė leukemija, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo šį vaistą leisti į veną po 75–150 mg/m² per parą 2–5 dienas kartu su kitais vaistais nuo neoplastinių ligų; ši rekomendacija pagrįsta svarbiausių tarptautinių grupių, kaip antai Vokietijos vaikų onkologijos ir hematologijos (Hodžkino ligos) draugijos, Vaikų vėžio grupės, Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos Vaikų leukemijos grupės ir kt., atliktų tyrimų duomenimis. Vis dėlto gydymo režimas ir dozavimas esant šioms pediatrišioms indikacijoms turėtų būti parenkami atsižvelgiant į vietos lygmeniu patvirtintas standartines gydymo priemones.

CHMP nutarė nerekomenduoti sumažinti vaisto dozės pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, jeigu kreatinino klirensas yra > 50 ml/min; toks sprendimas pagrįstas turima literatūra^{[1][2][3][4][5]}. Kai inkstų veikla sutrikusi (kreatinino klirensas (KK) yra 15–50 ml/min), vaisto dozę rekomenduojama sumažinti 25 proc. Registruotojas taip pat aptarė dozės sumažinimą pacientams, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (KK < 15 ml/min). Remiantis *Inoue et al (2004)*^[6] atlikta literatūroje paskelbtų duomenų peržiūra, primygtinai rekomenduojama pacientams, kurių KK yra mažesnis nei 15 ml/min ir kuriems taikoma dializė, skiriamą vaisto dozę dar labiau sumažinti. Ši informacija aptarta į preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių įtraukiant atitinkamą įspėjimą.

Vadovaujantis gairėmis dėl preparato charakteristikų santraukos, preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrius papildytas kontraindikacija „padidėjęs jautrumas“. Kadangi imunosupresija yra labai dažnas etopozido sukeliamas šalutinis reiškinys, tuo pat metu atliekamas skiepijimas gyvosiomis vakcinomis įtrauktas į kontraindikacijų sąrašą; ši nuostata taip pat atitinka gaires dėl preparato charakteristikų santraukos. Galiausiai šis skyrius taip pat papildytas kontraindikacija „žindymas“ su nuoroda į preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrių, kuriame pateikiama išsamesnė su žindymo laikotarpiu susijusi informacija.

Toliau nurodyti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės buvo suderinti ir įtraukti į 4.4 skyrių, į kurį jie jau buvo įtraukti kai kurių arba daugumos šalių nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose: mielosupresija, antrinė leukemija, padidėjęs jautrumas, reakcija injekcijos vietoje, sumažėjęs albumino kiekis serume, sutrikusi inkstų ir kepenų veikla, naviko lizės sindromas ir mutageninis potencialas.

Preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriuje pateikta informacija apie sąveiką, kuri buvo aprašyta daugumoje šiuo metu nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų, buvo palikta ir suderintame tekste.

Į preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrių, kuriame pateikiama su vaisingumu, nėštumu ir žindymo laikotarpiu susijusi informacija, įtraukta vaisingo amžiaus moterims skirta informacija, susijusi su vyrų ir moterų kontracepcija. Su nėštumu susijusi skyriaus dalis buvo peržiūreta atsižvelgiant į

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

² Arbus 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 Pharmacokinetics* 2004; 43 (7): 441-446.

⁴ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug reanl 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)].

atitinkamas gaires^[7]. Kalbant apie žindymo laikotarpį, skyrius papildytas informacija apie tai, kad etopozidas išsiskiria į motinos pieną (Vaistai ir motinos pienas (angl. Medications and Mothers' Milk); Thomas W. Hale). Kadangi žindančios moterys gali vietoj savo pieno savo vaikus maitinti pieno produktais, tekstas buvo atitinkamai iš dalies pakeistas. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad etopozidas gali sumažinti vyrų vaisingumą. Į šį skyrių įtraukta rekomendacija apsvarstyti galimybę ateičiai išsaugoti spermą.

Kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose buvo padaryti neesminiai pakeitimai. Vaistinio preparato ženklavimas prirėkus buvo atitinkamai pakoreguotas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau daugumą skyrių buvo palikta užpildyti nacionaliniu lygmeniu. Vartotojui aktualūs preparato charakteristikų santraukos pakeitimai taip pat buvo įtraukti į pakuotės lapelį ir patvirtinti CHMP.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- ši kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato informacinių dokumentų suderinimu;
- registruotojo vertinti pateikti preparato informaciniai dokumentai buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;
- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvarstė pranešime dėl Etopophos ir susijusių pavadinimų nurodytus skirtumus, taip pat kitas preparato informacinių dokumentų dalis;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų.
- komitetas sutarė dėl suderintų Etopophos ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų;

CHMP rekomendavo keisti Etopophos ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi, CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Etopophos ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus.

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