

**II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Etopozīda fosfāta injekcija ir pieejama kā apirogēns liofilizēts pulveris, ko pirms intravenozas (i. v.) ievadīšanas paredzēts sajaukt un/vai atšķaidīt ar kādu piemērotu parenterālu šķīdinātāju, un zāles ir pieejamas kā 114 mg etopozīda fosfāta (atbilst 100 mg etopozīda) sterilā vienas devas flakonā un 1140 mg etopozīda fosfāta (atbilst 1000 mg etopozīda) aptiekām paredzētā liela tilpuma flakonā (tikai Vācijā).

*Etopophos* satur etopozīda fosfātu — etopozīda pirmzāles, kas *in vivo* apstākļos ātri pārveidojas par etopozīdu. Etopozīds ir pussintētisks podofilotoksīna atvasinājums, kas pārrauj DNS dubulto pavedienu, mijiedarbojoties ar DNS topoizomēriem II vai veidojot brīvos radikāļus. Etopozīdu lieto dažādu neoplastisko slimību ārstēšanai. Šīs zāles Eiropā pirmoreiz tika reģistrētas Zviedrijā 1996. gada 12. aprīlī. Pašlaik *Etopophos* ir reģistrētas Apvienotajā Karalistē, Francijā, Vācijā un Zviedrijā.

*Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zāles tika iekļautas to zāļu sarakstā, kurām jāveic zāļu apraksta saskaņošana, un šo sarakstu izveidoja CMDh saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu.

Nemot vērā atšķirīgos dalībvalstu pieņemtos lēmumus par minēto zāļu reģistrāciju, 2015. gada 14. oktobrī Eiropas Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu paziņoja CHMP/Eiropas Zāļu aģentūrai par pārvērtēšanas procesu attiecībā uz *Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajā zāļu informācijā un tādējādi saskaņotu zāļu informāciju visā ES.

## CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā indikācijas ir grozītas šādi:

- sēklinieku audzējs: pirmās izvēles terapija, atkārtots vai refraktējošs sēklinieku audzējs;
- sīkšūnu plaušu vēzis;
- Hodžkina limfoma;
- ne-Hodžkina limfoma;
- akūta mieloleikoze;
- gestācijas trofoblastiskā neoplāzija;
- olnīcu vēzis: neepitēliālās olnīcu vēzis un pret platīna preparātiem rezistents/refraktējošs epitēliāls olnīcu vēzis.

Tika saskaņotas šādas indikācijas pediatrikajai populācijai:

- Hodžkina limfoma;
- ne-Hodžkina limfoma;
- akūta mieloleikoze.

Zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā tika saskaņotas devas visām indikācijām un pacientu populācijām — pieaugušajiem un bērniem.

Saskaņā ar pašreizējām klīniskās prakses vadlīnijām ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ir 50–100 mg/m<sup>2</sup> dienā, lietojot no 1. dienas līdz 5. dienai, bet, ja devu lieto trīs dienas (piemēram, 1., 3. un 5. dienā), visbiežāk lietotā vienas dienas deva ir 100–120 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 līdz 4 nedēļām, lietojot kombinācijā ar citām slimības ārstēšanai indicētām zālēm.

CHMP ieteiktais devu diapazons bērniem, kuriem diagnosticēta Hodžkina limfoma, ne-Hodžkina limfoma vai akūta mieloleikoze, ir no 75 līdz 150 mg/ m<sup>2</sup> dienā, lietojot 2–5 dienas ilgi kombinācijā ar citiem antineoplastiskiem līdzekļiem, kā pamatots pētījumos, ko veikušas tādas nozīmīgas starptautiskās grupas kā Vācijas Bērnu onkoloģijas, hematoloģijas un Hodžkina slimības biedrība, Bērnu vēža pētniecības grupa un Eiropas Bērnu vēža pētniecības un ārstēšanas organizācijas Bērnu leukēmijas grupa u. c. Taču ārstēšanas režīms un devas šīm indikācijām pediatrikajā populācijā jāizvēlas saskaņā ar vietējiem veselības aprūpes standartiem.

CHMP vienojās neieteikt devas samazināšanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ja kreatinīna klīrenss ir > 50 ml/min, un šis lēmums ir balstīts pieejamajā literatūrā <sup>[1][2][3][4][5]</sup>. Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss (KrKl) 15–50 ml/min) iesaka samazināt devu par 25 %. Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī apsprieda devas samazināšanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (KrKl < 15 ml/min). Literatūras avotos par pacientiem, kuru KrKl ir mazāks par 15 ml/min un kuriem tiek veikta nieru dialīze, tiek strikti ieteikts vēl lielākā mērā samazināt devu, kā norādīts pārskatā, ko izstrādāja *Inoue et al.* (2004).<sup>[6]</sup> Šis ieteikums ir iekļauts kā brīdinājums zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstiem zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā kontraindikācijas ir papildinātas ar hipersensitivitāti. Tā kā ļoti bieža etopozīda blakusparādība ir imūndepresija, kontraindikācijām ir pievienota vienlaicīga dzīvu vakcīnu lietošana, kas arī atbilst vadlīnijām par zāļu aprakstiem. Kā kontraindikācija minēta arī bērnu zīdīšana ar krūti un sniegta norāde uz zāļu apraksta 4.6. apakšpunktu, kur ir sīkāka informācija par zīdīšanu.

Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi zāļu lietošanā, kas jau bija iekļauti dažu valstu zāļu aprakstos vai vairumā no tiem, ir saskaņoti 4.4. apakšpunktā, proti: mielosupresija, sekundāra leikoze, hipersensitivitāte, reakcijas injicēšanas vietā, zems albumīna līmenis serumā, nieru un aknu darbības traucējumi, audzēja līzes sindroms un iespējamā mutagēnā iedarbība.

Zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā mijiedarbības veidi, kas bija dokumentēti lielākajā daļā pašreizējo nacionālo zāļu aprakstu, ir paturēti un noformulēti saskaņotā tekstā.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti tika iekļauta informācija sievietēm reproduktīvajā vecumā un norādīts, ka gan vīriešiem, gan sievietēm ir jālieto kontracepcija. Apakšpunkts par grūtniecību ir pārstrādāts saskaņā ar attiecīgajām vadlīnijām<sup>[7]</sup>. Attiecībā uz barošanu ar krūti pievienota informācija par to, ka etopozīds izdalās mātes pienā (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Tā kā sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, var aizstāt barošanu ar krūti un tā vietā barot bērnu ar piena produktiem, teksts ir ticis attiecīgi grozīts. CHMP arī norādīja, ka etopozīds var samazināt vīriešu auglību. Šim apakšpunktam pievienots teksts ar ieteikumu apsvērt spermas saglabāšanu.

Pārējos zāļu apraksta apakšpunktos ir veiktas nebūtiskas izmaiņas. Zāļu aprakstā ieviestās izmaiņas ir konsekventi atspoguļotas marķējumā, kur tas bija nepieciešams, tomēr vairums sadaļu tiek aizpildītas

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

<sup>2</sup> 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.

<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 renal 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)].

<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).

pa valstīm. Zāļu aprakstā veiktās izmaiņas, kas attiecas uz lietotāju, ir iekļautas arī lietošanas instrukcijā, un CHMP tās ir apstiprināja.

### **CHMP atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- pārskatīšanas joma bija zāļu informācijas saskaņošana;
- zāļu informāciju, ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpašnieks, izvērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm komitejā;
- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja nolēma veikt pārskatīšanu;
- komiteja ņēma vērā atšķirības, ko konstatēja paziņojumā par *Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējos zāļu informācijas punktus;
- komiteja izskatīja datu kopumu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis kā pamatojumu ierosinātajai zāļu informācijas saskaņošanai;
- komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu informāciju *Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zālēm.

CHMP ieteica grozīt noteikumus reģistrācijas apliecībām, kuru zāļu informācija ir noteikta *Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā.

CHMP secināja, ka *Etopophos* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veiktas iepriekš minētās izmaiņas.