

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-injezzjoni etoposide phosphate hija fornuta bħala trab lajfolizzat nonpiroġeniku intiż għar-rikostituzzjoni u/jew għad-dilwizzjoni b'mezz parenterali xieraq qabel għoti ġol-vini (IV) u jiġi bħala kunjett sterili ta' doża waħda 114 mg etoposide phosphate (100 mg etoposide ekwivalenti) u kunjett bl-ingrossa tal-ispizeriji 1140 mg etoposide phosphate (1000 mg etoposide ekwivalenti) (il-Ġermanja biss).

Etopophos fih etoposide phosphate, promediċina ta' etoposide li tinbidel malajr f'etoposide in vivo. Etoposide huwa derivattiv semisintetiku ta' podophyllotoxin li jkisser DNA b'filament doppju permezz ta' interazzjoni b'DNA-topoisomerase II, jew permezz tal-formazzjoni ta' radikali ħielsa. Etoposide jintuża għall-kura ta' bosta mard neoplastiku. L-ewwel approvazzjoni Ewropea kienet fl-Iżvezja fit-12 ta' April 1996. Etopophos bħalissa huwa approvat f'DE, FR, SE u UK.

Etopophos u l-ismijiet assoċjati ġew inklużi fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), imfassal mis-CMDh, skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq, fl-14 ta' Ottubru 2015, il-Kummissjoni Ewropea, innotifikat lis-CHMP/Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Etopophos u l-ismijiet assoċjati sabiex jiġu riżolti divergenzi fost l-informazzjoni dwar il-prodott awtorizzata fuq livell nazzjonali u b'hekk tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott madwar l-UE kollha.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

L-indikazzjonijiet reveduti fis-sezzjoni 4.1 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) huma:

- Kanċer tat-testikoli: kanċer tat-testikoli tal-ewwel linja, rikorrenti jew refrattarju
- Kanċer tal-pulmun b'ċelloli żgħar
- Linfoma ta' Hodgkin
- Linfoma mhux ta' Hodgkin
- Lewkimja majelojde akuta
- Neoplazija trofoblastika ġestazzjonali
- Kanċer tal-ovarji: kanċer tal-ovarji mhux epiteljali u kanċer tal-ovarji epiteljali reżistenti għall-platinu/refrattarju

Ġew maqbula indikazzjonijiet pedjatriċi fl-indikazzjonijiet li ġejjin:

- Linfoma ta' Hodgkin
- Linfoma mhux ta' Hodgkin
- Lewkimja majelojde akuta

Fir-rigward tal-pożoloġija, is-sezzjoni 4.2 tal-SmPC, id-doži ġew armonizzati għall-indikazzjonijiet u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti kollha - adulti u pedjatriċi.

Id-doża rakkomandata f'pazjenti adulti hija ta' 50 sa 100 mg/m²/jum f'jiem 1 sa 5 f'konformità mal-linji gwidi prattiċi kliniċi attwali, madankollu meta jingħata fuq tlett jiem (eż. jiem 1, 3 u 5) id-doża ta'

kuljum li l-aktar tintuża tista' tkun jew ta' 100 sa 120 mg/m² kull 3 sa 4 ġimgħat flimkien ma' mediċini oħra indikati fil-marda li trid tiġi kkurata.

F'pazjenti pedjatriċi dijanjostikati b'linfoma ta' Hodgkin, b'limfoma mhux ta' Hodgkin jew b'lewkimja majeloidje akuta, is-CHMP irrakkomanda l-medda ta' 75 sa 150 mg/m²/jum għal 2 sa 5 ijiem b'agenti antineoplastiċi oħra kif appoġġjat fi studji li saru minn gruppi internazzjonali maġġuri bħas-Socjetà Ġermaniża ta' Onkologija u Ematologija Pedjatrika Marda ta' Hodgkin, Il-Grupp tal-Kanċer fit-Tfal u L-Organizzazzjoni Ewropea tar-Riċerka u tal-Kura tal-Kanċer tal-Grupp tal-Lewkimja fit-Tfal fost oħrajn. Madankollu, ir-reġimen tal-kura u l-pożologija f'dawn l-indikazzjonijiet pedjatriċi għandhom jintgħażlu skont l-istandard lokali ta' kura.

F'pazjenti b'indeboliment renali, is-CHMP qabel li ma jirrakkomandax tnaqqis fid-doża meta t-tneħħija tal-kreatinina tkun > 50 mL/min kif appoġġjat minn letteratura disponibbli ^{[1][2][3][4][5]}. F'indeboliment renali (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) 15-50 mL/min) huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' 25 %. L-MAH iddiskuta wkoll tnaqqis fid-doża għal pazjenti b'mard renali tal-aħħar fażi (CrCl < 15 mL/min). Id-dejta fil-letteratura għal pazjenti b'CrCl ta' inqas minn 15 mL/min u fuq dijaliżi jissuġġerixxu ħafna li huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża ulterjuri f'dawn il-pazjenti kif eżaminat minn Inoue et al. (2004)^[6]. Dan ġie indirizzat minn twissija fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.

Ġiet miżjuda sensitività eċċessiva bħala kontraindikazzjoni fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC f'konformità mal-linja gwida dwar l-SmPC. Peress li l-immunosoppressjoni hija effett sekondarju komuni ħafna ta' etoposide, l-użu konkomitanti ta' vaċċini ħajjin ġie miżjud bħala kontraindikazzjoni, li huwa f'konformità wkoll mal-linja gwida dwar l-SmPC. Finalment, it-treddiġh ukoll ġie inkluz bħala kontraindikazzjoni b'referenza għas-sezzjoni 4.6 tal-SmPC fejn huwa deskritt aktar it-treddiġh.

It-twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu li ġejjin ġew armonizzati fis-sezzjoni 4.4 fejn dawn diġà kienu inkluzi f'xi jew f'ħafna mill-SmPCs nazzjonali: majelosoppressjoni, lewkimja sekondarja, sensitività eċċessiva, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, albumina fis-seru baxxa, funzjoni renali u epatika indebolita, sindrome ta' liyasi tat-tumur u potenzjal mutageniku.

Fis-sezzjoni 4.5 tal-SmPC, l-interazzjonijiet li ġew iddokumentati fil-maġġoranza tal-SmPCs nazzjonali attwali nżammu fit-test armonizzati.

Fir-rigward tal-fertilità, it-tqala u t-treddiġh is-sezzjoni 4.6 tal-SmPC, ġiet inkluzja informazzjoni indirizzata lil nisa li jistgħu jorġu tqal fir-rigward tal-kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa. Is-sezzjoni tat-tqala ġiet riveduta f'konformità mal-linja gwida rilevanti^[7]. Fir-rigward tat-treddiġh, ġiet miżjuda informazzjoni dwar il-fatt li etoposide jiġi eliminat fil-ħalib ((Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Peress li n-nisa li jreddgħu jistgħu jissostitwixxu t-treddiġh bi prodotti tal-ħalib biex jitingħu lit-tfal tagħhom, it-test ġie emendat kif xieraq. Is-CHMP innota wkoll li etoposide jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel. F'din is-sezzjoni ġie inkluz test biex tiġi kkunsidrata l-preservazzjoni tal-isperma.

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

² 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.

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).

Bidliet żgħar ġew inklużi fis-sezzjonijiet li baqa' tal-SmPC. Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar fejn rilevanti, madankollu ħafna mis-sezzjonijiet tħallew sabiex jimtlew fuq livell nazzjonali. Il-bidliet fl-SmPC, meta rilevanti għall-utent, ġew riflessi wkoll fil-PL u approvati mis-CHMP.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott,
- L-informazzjoni dwar il-prodott proposta mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġiet evalwata abbażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat,
- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Etopophos u l-ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li baqa' tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-Kumitat irreveđa t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAH b'appoġġ għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat qabel ma' informazzjoni dwar il-prodott armonizzata għal Etopophos u l-ismijiet assoċjati.

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom l-informazzjoni dwar il-prodott ġiet stabbilita fl-Anness III għal Etopophos u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Etopophos u l-ismijiet assoċjati huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.