

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Fosforan etopozydu do iniekcji ma postać niepirogenego liofilizowanego proszku do odtworzenia roztworu lub do rozcieńczenia w odpowiednim podłożu do podawania pozajelitowego. Roztwór podaje się dożylnie. Produkt jest dostępny w jednorazowych jałowych fiolkach zawierających 114 mg fosforanu etopozydu każda (co odpowiada 100 mg etopozydu) oraz w aptecznych fiolkach zbiorczych zawierających 1140 mg fosforanu etopozydu każda (co odpowiada 1000 mg etopozydu) (tylko w Niemczech).

Etopophos zawiera fosforan etopozydu będący prolekiem etopozydu; związek ten ulega szybkiemu przekształceniu do etopozydu w warunkach in vivo. Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny, która rozrywa podwójne łańcuchy DNA poprzez interakcję z topoizomerazą DNA typu II lub poprzez tworzenie wolnych rodników. Etopozyd stosuje się w leczeniu różnych chorób neoplastycznych. W Europie produkt został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Szwecji dnia 12 kwietnia 1996 r. Etopophos jest obecnie dopuszczony do obrotu w Niemczech, Francji, Szwecji i w Zjednoczonym Królestwie.

Etopophos i nazwy produktów związanych umieszczono na liście produktów na potrzeby harmonizacji charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), sporządzonej przez Grupę Koordynacyjną ds. Wzajemnego Uznawania i Procedur Zdecentralizowanych dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ww. produktu leczniczego w dniu 14 października 2015 r. Komisja Europejska powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/ Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej dotyczącej Etopophosu (i nazw produktów związanych), zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie i w ten sposób ujednoczenia ich w całej UE.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP**

Ocenie poddano następujące wskazania z sekcji 4.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- rak jąder: lek pierwszego rzutu, rak jąder nawracający lub oporny na leczenie
- drobnokomórkowy rak płuca
- chłoniak ziarniczny
- chłoniak nieziarniczny
- ostra białaczka szpikowa
- neoplazja trofoblastu ciążowa
- rak jajnika: nienabłonkowy rak jajnika oraz rak jajnika platynooporny/nawrotowy.

Wskazania do stosowania u dzieci obejmują poniższe wskazania:

- chłoniak ziarniczny
- chłoniak nieziarniczny
- ostra białaczka szpikowa.

Jeżeli chodzi o sposób podawania (pkt 4.2 ChPL), to dawki są ujednoczone dla wszystkich wskazań i populacji pacjentów – dorosłych i dzieci.

Dawka zalecana u pacjentów dorosłych wynosi od 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dobę w dniach od 1 do 5 zgodnie z aktualnymi wytycznymi w zakresie praktyki klinicznej, jednakże w przypadku podawania przez trzy dni (np. w dniach 1, 3 i 5) najczęściej stosowana dawka dobową wynosi od 100 do 120 mg/m<sup>2</sup> co 3-4 tygodnie w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w danym wskazaniu.

U dzieci z rozpoznaniem chłoniaka ziarniczego, chłoniaka nieziarniczego lub ostrej białaczki szpikowej CHMP zaleca dawkę od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 2 do 5 dni w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych przez wiodące grupy międzynarodowe, takie jak Grupa ds. Chłoniaka Ziarniczego Niemieckiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Pediatricznej, Grupa ds. Nowotworów u Dzieci, Europejska Organizacja na rzecz Badania i Leczenia Raka, Grupa ds. Białaczki u Dzieci. Niemniej jednak, leczenie i sposób podawania leku w ww. wskazaniach do stosowania u dzieci należy dobierać zgodnie z miejscowymi standardami opieki.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek CHMP uzgodnił, że nie zaleca się zmniejszenia dawki, jeżeli klirens kreatyniny wynosi > 50 ml/min, zgodnie z dostępnymi danymi badawczymi<sup>[1][2][3][4][5]</sup>. W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) 15-50 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki o 25%. Podmiot odpowiedzialny omówił również zmniejszenie dawki u pacjentów z końcową niewydolnością nerek (CrCl < 15 ml/min). Dane literaturowe dotyczące pacjentów dializowanych, u których CrCl wynosi mniej niż 15 ml/min, zdecydowanie wskazują na konieczność dalszego zmniejszenia dawki u takich pacjentów, za Inoue et al. (2004)<sup>[6]</sup>. Jest to przedmiotem ostrzeżenia w pkt 4.2 ChPL.

Do przeciwwskazań w pkt 4.3 ChPL dodano nadwrażliwość zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL. Ponieważ obniżenie odporności stanowi bardzo częste działanie uboczne etopozydu, do przeciwwskazań dodano równoległe stosowanie żywych szczepionek, również zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL. Do przeciwwskazań włączono też karmienie piersią z odniesieniem do punktu 4.6 ChPL, gdzie szerzej opisano karmienie piersią.

Ujednoczono następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w pkt 4.4, uwzględnione już w części lub większości krajowych ChPL: zahamowanie czynności szpiku kostnego, białaczka wtórna, nadwrażliwość, odczyn w miejscu podania, niskie stężenie albumin w surowicy krwi, zaburzenia czynności nerek i wątroby, zespół rozpadu guza i możliwe działanie mutagenne.

W pkt 4.5 ujednoczonego tekstu ChPL zachowano interakcje udokumentowane w większości aktualnych krajowych ChPL.

Jeżeli chodzi o pkt 4.6 ChPL dotyczący płodności, ciąży i laktacji, dodano informacje przeznaczone dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczące antykoncepcji u mężczyzn i kobiet. Punkt dotyczący ciąży dostosowano do odpowiednich wytycznych<sup>[7]</sup>. Jeżeli chodzi o laktację, to dodano informację, że etopozyd przenika do mleka kobiecego (Medications and Mothers' Milk (Leki i mleko kobiece): Thomas

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

<sup>2</sup> 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.

<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, rozdział 15, ss.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).

W. Hale). W tekście dodano odpowiednią informację na temat możliwości zastąpienia mleka matki mlekiem modyfikowanym. CHMP zauważył również, że etopozyd może zmniejszać płodność u mężczyzn. W punkcie dodano informację na temat możliwości zakonserwowania nasienia.

W pozostałych punktach ChPL wprowadzono niewielkie zmiany. Zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego zostały w stosownych przypadkach systematycznie odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym. Zmiany w ChPL istotne dla użytkownika uwzględniono także w ulotce dla pacjenta i zostały one zaaprobowane przez CHMP.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- celem procedury arbitrażowej było ujednoczenie informacji o produkcie;
- informacja o produkcie zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny została oceniona na podstawie dołączonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu;
- Komitet rozpatrzył wnioski o wydanie opinii zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Etopophos (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach informacji o produkcie;
- Komitet przeanalizował całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie zaproponowanego ujednoczenia druków informacyjnych.
- Komitet zaakceptował ujednoczoną informację o produkcie dla leku Etopophos i nazw produktów związanych.

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Etopophos i nazw produktów związanych (patrz aneks I), dla których druki informacyjne przedstawiono w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Etopophos i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.