

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Etopozid fosfát vo forme injekcie sa dodáva ako nepyrogénny lyofilizovaný prášok určený na rekonštitúciu a/alebo riedenie vhodným parenterálnym nosičom pred intravenóznym (IV) podaním a je k dispozícii ako sterilná injekčná liekovka obsahujúca jednu dávku 114 mg etopozid fosfátu (čo zodpovedá 100 mg etopozidu) a injekčná liekovka obsahujúca 1 140 mg etopozid fosfátu (čo zodpovedá 1 000 mg etopozidu) s viacerými dávkami (len v Nemecku).

Liek Etopophos obsahuje etopozid fosfát, prekursor etopozidu, ktorý sa *in vivo* rýchlo mení na etopozid. Etopozid je polosyntetický derivát podofylotoxínu, ktorý preruší dvojvláknovú DNA interakciu s DNA-topoizomerázou II alebo vytvorením voľných radikálov. Etopozid sa používa na liečbu rôznych neoplastických ochorení. V Európe bol prvý raz povolený vo Švédsku 12. apríla 1996. Liek Etopophos je v súčasnosti povolený v Nemecku, vo Francúzsku, vo Švédsku a v Spojenom kráľovstve.

Liek Etopophos a súvisiace názvy boli zahrnuté do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhla Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedeného lieku Európska komisia 14. októbra 2015 oznámila výboru CHMP/Európskej agentúre pre lieky predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre liek Etopophos a súvisiace názvy s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi informáciami o lieku povolenými v jednotlivých štátoch, a v celej EÚ tak harmonizovať informácie o lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Zmenené indikácie v časti 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú:

- karcinóm semenníkov: prvolíniový, rekurentný alebo refraktérny karcinóm semenníkov,
- malobunkový karcinóm pľúc,
- Hodgkinov lymfóm,
- non-Hodgkinov lymfóm,
- akútna myeloidná leukémia,
- gestačná trofoblastická neoplázia,
- ovariálny karcinóm: neepiteliálny ovariálny karcinóm a refraktérny epiteliálny ovariálny karcinóm/epiteliálny ovariálny karcinóm rezistentný na platínu.

Pediatrické indikácie boli schválené takto:

- Hodgkinov lymfóm,
- non-Hodgkinov lymfóm,
- akútna myeloidná leukémia,

Pokiaľ ide o dávkovanie, v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa harmonizovali dávky pre všetky indikácie a populácie pacientov – pre dospelých a pre deti.

Odporúčaná dávka pre dospelých pacientov je v súlade so súčasnými usmerneniami pre klinickú prax, a to 50 až 100 mg/m²/deň na 1. a 5. deň; keď sa však liek podáva počas troch dní (napr. na 1., 3. a

5. deň), denná dávka, ktorá sa používa najčastejšie, môže byť 100 až 120 mg/m² každé 3 až 4 týždne v kombinácii s inými liekmi indikovanými na liečenie ochorenia.

V prípade pediatrických pacientov, u ktorých bol diagnostikovaný Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm alebo akútna myeloidná leukémia, výbor CHMP odporučil rozsah 75 až 150 mg/m²/deň počas 2 až 5 dní v kombinácii s ďalšími antineoplastickými liekmi, čo je podporené štúdiami, ktoré uskutočnili veľké medzinárodné skupiny, ako sú okrem iného Nemecká spoločnosť pre pediatrickú onkológiu a hematológiu pri Hodgkinovej chorobe, Skupina pre detskú onkológiu, Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny a Skupina pre detskú leukémiu. Liečebný režim a dávkovanie v týchto pediatrických indikáciách sa však majú zvoliť podľa miestnych noriem starostlivosti.

Výbor CHMP súhlasil s tým, aby sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúčalo zníženie dávky, keď je klírens kreatinínu > 50 ml/min., čo je podporené dostupnou literatúrou^{[1][2][3][4][5]}. Pri poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 15 – 50 ml/min.) sa odporúča zníženie dávky o 25 %. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutoval tiež o znížení dávky u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (CrCl < 15 ml/min.). Z údajov v literatúre, ktoré sa týkajú pacientov s CrCl nižším ako 15 ml/min. a pacientov, ktorí sú na dialýze, zjavne vyplýva, že u týchto pacientov je potrebné ďalšie zníženie dávky, čo potvrdzujú Inoue a kol. (2004)^[6]. To sa vyriešilo upozornením v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

V súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku sa v časti 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridala precitlivosť ako kontraindikácia. Veľmi častým vedľajším účinkom etopozidu je imunosupresia; ako kontraindikácia sa pridalo súbežné použitie živých vakcín, čo je tiež v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku. Ako kontraindikácia sa tiež pridala laktácia s odkazom na časť 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku, kde je laktácia podrobnejšie opísaná.

V časti 4.4 sa harmonizovali nasledujúce osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ak boli uvedené v niektorých alebo vo väčšine vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku: myelosupresia, sekundárna leukémia, precitlivosť, reakcia na mieste vpichu injekcie, nízka sérová hladina albumínu, porucha funkcie obličiek a pečene, syndróm nádorovej lýzy a mutagénny potenciál.

V časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa v harmonizovanom texte zachovali interakcie, ktoré boli dokumentované vo väčšine súčasných vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku.

Pokiaľ ide o časť 4.6 fertilita, gravidita a laktácia v súhrne charakteristických vlastností lieku, uviedli sa informácie týkajúce sa žien vo fertilnom veku ohľadom antikoncepcie u mužov a žien. Časť o gravidite sa zmenila v súlade s príslušným usmernením^[7]. Pokiaľ ide o laktáciu, pridala sa informácia, že etopozid sa vylučuje do mlieka (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Keďže dojčiace ženy by mohli namiesto dojčenia kŕmiť svoje deti náhradným mliekom, text sa príslušne zmenil. Výbor

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

² Arbusk 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).

CHMP tiež konštatoval, že etopozid môže znížiť fertilitu u mužov. V tejto časti sa uviedol text týkajúci sa zváženia konzervácie spermií.

V ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku sa zaviedli menšie zmeny. Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa podľa potreby príslušne odzrkadlili aj v označení obalu, väčšina častí sa však ponechala na doplnenie na vnútroštátnej úrovni. Zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa odzrkadlili aj v písomnej informácii pre používateľa, ak sú relevantné pre používateľa, a boli schválené výborom CHMP.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- účelom predloženia podnetu bola harmonizácia informácií o lieku,
- informácie o lieku navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa posúdili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor vzal na vedomie predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Etopophos a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor schválil harmonizované informácie o lieku Etopophos a súvisiace názvy.

Výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Etopophos a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Etopophos a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.