

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Injekcija etopozid fosfata je na voljo v obliki nepirogenega liofiliziranega praška za rekonstitucijo in/ali redčenje s primernim parenteralnim vehiklom pred intravensko (i.v.) uporabo, in sicer v obliki 114 mg etopozidfosfata (kar ustreza 100 mg etopozida) v sterilni enoodmerni viali in v obliki 1140 mg etopozid fosfata (kar ustreza 1000 mg etopozida) v večji viali za lekarne (samo v Nemčiji).

Zdravilo Etopophos vsebuje etopozid fosfat, predzdravilo etopozida, ki se *in vivo* hitro pretvori v etopozid. Etopozid je polysintetični derivat podofilotoksina, ki reagira z DNK-topoizomerazo II ali sproži nastajanje prostih radikalov in tako prekine dvovertično DNK. Etopozid se uporablja za zdravljenje različnih neoplastičnih bolezni. Zdravilo je dovoljenje za promet v Evropi prvič pridobilo 12. aprila 1996 na Švedskem. Zdravilo Etopophos ima trenutno dovoljenja za promet v Franciji, Nemčiji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu.

Zdravilo Etopophos in povezana imena so vključena na seznam zdravil, pri katerih je potrebna uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki ga je sestavila skupina CMD(h) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z zgoraj navedenim zdravilom, je Evropska komisija 14. oktobra 2015 obvestila odbor CHMP pri Evropski agenciji za zdravila o napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Etopophos in povezana imena z namenom odprave neskladij med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve različnih informacij o zdravilu po vsej EU.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Revidirane indikacije v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila so naslednje:

- rak mod: prva izbira, ponavljajoč se ali refraktarni rak mod;
- drobnocelični pljučni rak;
- Hodgkinov limfom;
- ne-Hodgkinov limfom;
- akutna mieloična levkemija;
- gestacijska trofoblastna neoplazija;
- rak jajčnikov: neepitelijski rak jajčnikov in proti platini odporen/refraktaren epitelijski rak jajčnikov.

Pri otrocih so bile dogovorjene naslednje indikacije:

- Hodgkinov limfom;
- ne-Hodgkinov limfom;
- akutna mieloična levkemija.

Kar zadeva način odmerjanja, poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, so bili odmerki usklajeni za vse indikacije in populacije bolnikov – odrasle in otroke.

Priporočeni odmerek pri odraslih bolnikih je od 50 do 100 mg/m²/dan od 1. do 5. dneva v skladu s trenutnimi smernicami klinične prakse. Kadar se daje tri dni (npr. 1., 3. in 5. dan), se najpogosteje uporablja dnevni odmerek od 100 do 120 mg/m² vsake 3 do 4 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, indiciranimi pri zdravljeni bolezni.

Pri pediatričnih bolnikih z diagnozo Hodgkinovega limfoma, ne-Hodgkinovega limfoma ali akutne mieloične levkemije je odbor CHMP priporočil odmerek v razponu med 75 in 150 mg/m²/dan v obdobju 2 do 5 dni v kombinaciji z drugimi zdravili z delovanjem na novotvorbe, kar so podprle študije, ki so jih opravile večje mednarodne skupine, med drugim Nemško združenje za pediatrično onkologijo in hematološko Hodgkinovo bolezen, Skupina za zdravljenje raka pri otrocih in Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka ter Skupina za raka in levkemijo pri otrocih. Vendar je treba režim zdravljenja in način odmerjanja pri navedenih pediatričnih indikacijah izbrati v skladu z lokalnim standardnim zdravljenjem.

Pri bolnikih z ledvično okvaro se je odbor CHMP strinjal, da ne priporoči zmanjšane odmerka, kadar je očistek kreatinina > 50 ml/min, kot podpira razpoložljiva literatura^{[1][2][3][4][5]}. Pri ledvični okvari (očistek kreatinina (CrCl) 15–50 ml/min) se priporoča zmanjšanje odmerka za 25 %. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal tudi o zmanjšanju odmerka pri bolnikih z zadnjim stadijem bolezni ledvic (CrCl < 15 ml/min). Podatki v literaturi za bolnike s CrCl pod 15 ml/min, ki se zdravijo z dializo, jasno kažejo, da je pri teh bolnikih potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, kot so v preglednem članku objavili Inoue *et al.* (2004)^[6]. To je obravnavano v opozorilu v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

V skladu s smernico za povzetke glavnih značilnosti zdravila je bila med kontraindikacije v poglavju 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila dodana preobčutljivost. Ker je imunosupresija zelo pogost neželen učinek etopozida, je bila med kontraindikacije dodana tudi sočasna uporaba živih cepiv, kar je prav tako v skladu s smernico za povzetke glavnih značilnosti zdravila. Med kontraindikacije je bilo vključeno tudi dojenje, s sklicem na poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kjer je dojenje podrobneje opisano.

V poglavju 4.4 so bila usklajena naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki so bili v nekatera ali večino nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila že vključeni: mielosupresija, sekundarna levkemija, preobčutljivost, reakcija na mestu injiciranja, nizka raven albumina v serumu, oslabiljeno delovanje ledvic in jeter, sindrom tumorske lize in mutageni potencial.

V poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile interakcije, navedene v večini trenutnih nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ohranjene tudi v usklajenem besedilu.

Kar zadeva poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila o plodnosti, nosečnosti in dojenju, so bile vključene informacije, namenjene ženskam v rodni dobi, v zvezi s kontracepcijo pri moških in ženskah. Poglavje o nosečnosti je bilo popravljeno v skladu z ustrezno smernico^[7]. V zvezi z dojenjem je bila dodana informacija, da se etopozid izloča v materino mleko (Medications and Mothers' Milk (Zdravila in materino mleko): Thomas W. Hale). Ker doječe matere lahko nadomestijo dojenje z mlečnimi formulami, je bilo besedilo ustrezno spremenjeno. Odbor CHMP je opozoril tudi, da etopozid lahko negativno vpliva na plodnost pri moških. V to poglavje je bilo vključeno besedilo o možnosti shranjevanja sperme.

V preostale dele povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile vključene manjše spremembe. Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v

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

² Arbuck 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).

označevanje, kadar je bilo to ustrezno, vendar je bilo treba večino poglavij dopolniti na nacionalni ravni. Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile prenesene tudi v navodilo za uporabo in potrjene s strani odbora CHMP.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil informacije o zdravilu, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval razlike, ugotovljene v obvestilu za zdravilo Etopophos in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Etopophos in povezanih imenih.

Odbor CHMP je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Etopophos in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).

Posledično je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Etopophos in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.