

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

**Цялостно обобщение на научната оценка за Novantrone и свързаните с него имена** (вж. Приложение I)

Novantrone съдържа митоксантрон, синтетичен антрацендионов антинеопластичен медикамент, който притежава цитоциден ефект както върху пролифериращи, така и върху непролифериращи човешки клетъчни култури, което предполага наличие на активност към бързо пролифериращи и бавно-растящи неоплазми. Novantrone е показан при възрастни с различни злокачествени заболявания, включително рак на гърдата, остра левкемия и неходжкинов лимфом. Използва се също и за облекчаване на болката при рак на простатата в комбинация с кортикостероиди, а неговите имunosупресорни и имуномодулаторни свойства предлагат възможност за употреба на митоксантрон при силно активна множествена склероза. Novantrone и свързаните с него имена са одобрени за употреба като 2 mg/ml концентрат за разтваряне за интравенозна инфузия в повечето държави — членки на Европейския съюз (ЕС). Той е одобрен също в някои държави — членки на ЕС като 2 mg/ml концентрат за разтваряне за инжекции или за интраплеврална или интраперитонеална употреба и като концентрат за разтваряне за инжекции/инфузии.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на горепосочения продукт (и свързаните с него имена), Европейската комисия уведоми Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се премахнат различията в разрешената на национално ниво информация за продукта и по този начин да се хармонизира информацията за продукта в ЕС.

### Клинични аспекти

#### Раздел 4.1 — Терапевтични показания

Понастоящем има три основни показания, одобрени във всички държави членки, в които Novantrone има разрешение за употреба с някои различия в конкретните текстове: лечение на метастатичен рак на гърдата, лечение на неходжкинов лимфом, лечение на остра миелоидна левкемия (остра нелимфоцитна левкемия). В допълнение в някои държави членки, в които Novantrone има разрешение за употреба са включени показания за лечение на хепатом/хепатоцелуларен карцином, облекчаване на болката при пациенти с напреднал, хормон-резистентен рак на простатата (в комбинация с кортикостероиди), намаляване на неврологичната инвалидност и клиничните рецидиви при вторична (хронична) прогресивна множествена склероза, лечение на бластна криза при (хронична) миелоидна левкемия и лечение на остра лимфоцитна левкемия.

#### Лечение на метастатичен карцином на гърдата

Притежателят на разрешението за употреба предостави обобщение на проучванията, проведени с митоксантрон като монотерапия или в комбинация за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен рак на гърдата. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP)- счита, че в тези проучвания е доказана ефикасността на митоксантрон. Употребата на митоксантрон за лечение на рак на гърдата е включена в настоящите болнични ръководства. Представените проучвания включват основно пациенти с метастатичен карцином на гърдата и по тази причина тази популация пациенти се счита за приемлива за хармонизираното показание.

#### Лечение на неходжкинов лимфом (NHL)

Притежателят на разрешението за употреба предостави обобщение на проучванията, проведени с митоксантрон като монотерапия или в комбинация за лечение на пациенти със специфични подгрупи NHL, лекувани предварително или нелекувани. Тези проучвания показват ефикасността на митоксантрон в комбинирана терапия за лечение на NHL. Въпреки че митоксантрон не е една от най-често използваните схеми за химиотерапия при NHL, CHMP признава, че той може да

представлява алтернативна възможност за лечение и счита предложението хармонизиран текст за приемлив.

#### Лечение на остра миелоидна левкемия

Притежателят на разрешението за употреба предостави обобщение на проучванията, проведени за това показание, включително проучвания с монотерапия и големи рандомизирани сравнителни проучвания с митоксантрон в комбинация с други медикаменти и сравнения с други схеми. Съвременните насоки за лечение на ОМЛ препоръчват индукционна терапия със схеми, съдържащи антрациклин (като митоксантрон), прилаган за 3 дни и цитарабин, прилаган за 7 дни. СНМР счита клиничната полза от митоксантрон за доказана при възрастни и препоръчва използването на термина остра миелоидна левкемия вместо остра нелимфоцитна левкемия.

#### Лечение за индукция на ремисия при бластна криза при хронична миелоидна левкемия в комбинирана схема

Притежателят на разрешението за употреба предостави четири проучвания с митоксантрон в комбинация с други цитостатични медикаменти за лечение на бластна криза при хронична миелоидна левкемия. Въпреки че доказателствата са ограничени, СНМР отчита, че в избрани случаи и по преценка на лекуващия лекар добавянето на митоксантрон в комбинирана схема може да бъде полезно в тази популация пациенти и приема това показание.

#### Облекчаване на болката при пациенти с напреднал, кастрационно-резистентен рак на простатата в комбинация с кортикостероиди

Притежателят на разрешението за употреба предостави няколко проучвания във фаза III и фаза II, изследващи ефекта на митоксантрон в комбинация с кортикостероиди за облекчаване на болката и ефекта върху общата преживяемост. Данните показват наличие на ефект на митоксантрон в комбинация с кортикостероиди за облекчаване на болката при пациенти с напреднал кастрационно-резистентен карцином на простатата. Не се установява, обаче, ефект върху общата преживяемост или друга клинично значима крайна точка. Отчита се, че митоксантрон понастоящем се използва в клиничната практика при пациенти с кастрационно-резистентен рак на простатата като палиативно средство след изчерпване на останалите налични терапевтични възможности. По тези причини СНМР се съгласява с предложеното показание при кастрационно-резистентен рак на простатата, предназначено специално за палиативно лечение.

#### Палиативно лечение на неоперабилен първичен хепатоцелуларен карцином

Притежателят на разрешението за употреба предостави няколко проучвания във фаза II и клинични случаи, докладвани в литературата, за приложение на митоксантрон при пациенти с НСС. СНМР заключава, че предоставените доказателства са ограничени. В повечето проучвания не е използван сравнителен медикамент или ако е използван, той е бил по-ефективен. Още повече, че митоксантрон не се препоръчва в нито един лечебен алгоритъм за хепатоцелуларен карцином. СНМР счита, че наличните понастоящем доказателства са недостатъчни за подкрепа на използването на митоксантрон при хепатоцелуларен карцином, което се приема от притежателя на разрешението за употреба, и по тази причина той оттегля това показание от предложената хармонизирана информация за продукта.

#### Лечение на остра лимфоцитна левкемия

Притежателят на разрешението за употреба предостави едно проучване от фаза III и няколко неконтролирани проучвания във фаза II за индукционна терапия, както и проучвания на митоксантрон в комбинирани схеми при рецидивна/рефрактерна ОЛЛ (включително едно проучване при деца). СНМР счита, че като цяло предоставените доказателства са недостатъчни, особено като се има предвид голямата хетерогенност сред пациентите с остра левкемия. Понастоящем това показание е одобрено само от две държави членки и съвременните ръководства за клинична практика не подкрепят използването на митоксантрон при ОЛЛ. В заключение СНМР счита, че

показанието е неприемливо. Това е прието от притежателя на разрешението за употреба, който по тази причина го оттегля от предложената хармонизирана информация за продукта.

#### Лечение на множествена склероза (МС)

Притежателят на разрешението за употреба предостави обобщение на проучвания с митоксантрон, основно при пациенти с хронично рецидивираща и вторично прогресивна множествена склероза. В представените проучвания, макар и ограничени на брой и при хетерогенни популации, митоксантрон показва постоянен ефект върху рецидивите, както и върху инвалидността. Резултатите подсказват дозо-зависим ефект, който определя подкрепящи доказателства за биологична активност на митоксантрон при множествена склероза. Вземайки предвид риска от кардиотоксичност и левкемия, СМРР счита, че употребата на митоксантрон трябва да бъде ограничена до популациите, при които ползите биха превишили тези сериозни рискове. СМРР се консултира с Научната консултативна група по Неврология, за да придобие представа за съвременната клинична употреба на митоксантрон и да дефинира ясно популацията пациенти, която може да има полза от това лечение. Научната група счита, че митоксантрон може да бъде използван за лечение на възпалителна активна множествена склероза, свързана с натрупване на инвалидност, когато няма други възможности за лечение. СМРР приема препоръката на Научната консултативна група и се съгласява на работно определение за показанието в хармонизираната информация за продукта.

#### **Раздел 4.2 — Дозировка и начин на приложение**

Притежателят на разрешението за употреба предлага хармонизирани препоръки за дозировка, базирани върху дозите, изследвани в клиничните проучвания, и цялостна препоръка за наблюдение на сърдечната токсичност при пациентите с рак. Предложени са общи дозови препоръки за метастатичен карцином на гърдата и неходжкинов лимфом, включително насоки за намаляване на дозата при употреба в комбинирана терапия и в случай на миелосупресия. За остра миелоидна левкемия са предложени препоръки за дозата при монотерапия при рецидив и в комбинация при индукционна, консолидационна и спасителна терапия. Отделни дозови препоръки са предложени също и при лечение на бластна криза и простатен карцином. Тези препоръки са приети за подходящи.

При множествена склероза е договорена гъвкава схема на дозиране в съответствие с използваната при клиничните проучвания и практиките в различните държави членки. В допълнение поради дозо-зависимия риск от кардиотоксичност, максималната доживотна кумулативна доза е ограничена до 72 mg/m<sup>2</sup>. Също по тази причина е уточнено, че Novantrone не трябва да се включва за лечение на пациенти с множествена склероза, които вече са лекувани с него. В хармонизирания текст е запазено ръководство за титриране на дозата, базирано на костномозъчната супресия, за да се намали риска от левкемия. Приети са също препоръки за общо намаляване на дозата при други сериозни токсични ефекти, включително препоръка за спиране на лечението в случай на токсичност степен 4 по класификацията на Световната здравна организация (СЗО).

Притежателят на разрешението за употреба предлага да се запази само приложението чрез интравенозна инфузия, което е прието. Приети за подходящи са препоръки за разреждане и насоки за избор на вени, както и предупреждение за екстравазация.

#### **Точка 4.3 — Противопоказания**

Стандартното противопоказание, в случай на свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (включително сулфит, както е отбелязано вече в някои държави членки), е запазено в хармонизирания текст. СМРР смята, че митоксантрон трябва да бъде противопоказан при кърмещи жени, тъй като е потенциален тератоген за хората. В допълнение, тъй като множествената склероза не е животозастрашаващо заболяване, митоксантрон трябва да бъде противопоказан за лечение на множествена склероза при бременни жени.

В някои държави членки Novantrone е противопоказан за употреба като адювантно лечение за карцином на гърдата, поради възможния риск от левкемия. Тъй като хармонизираното показание е за лечение на метастатичен карцином на гърдата, едно предупреждение в раздел 4.4, информиращо за малкия риск от левкемия и оскъдните данни за ефикасност при адювантно лечение на карцином на гърдата, е прието за достатъчно. Притежателят на разрешението за употреба предлага също да хармонизира противопоказанието, налично в една държава членка срещу имунизацията с жива атенюирана ваксина. CHMP смята, че научната база за тази препоръка е слаба и че информацията за ваксинационната схема трябва да бъде включена по-скоро в раздели 4.4 и 4.5, в съответствие с препоръките за клиничната практика. Противопоказанията срещу неправилните начини на прилагане поради риска от екстравазация и други противопоказания, налични в няколко държави членки, също са преценени като по-подходящи в текста на други раздели от информацията за продукта.

#### **Раздел 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В допълнение към тези, описани по-горе, са приети за приемливи с някои изменения и предупреждения, свързани с неправилен начин на прилагане, със сърдечни рискове, риск от левкемия и препоръки за костномозъчно/хематологично наблюдение, намален имунологичен отговор към инфекции, вторична ОМЛ и МДС. Сърдечносъдовите рискове и риска от левкемия се смятат за ключови в съотношението полза—риск при показанието множествена склероза и са разгледани подробно, както и предложените за тях дейности за минимизиране на риска. В допълнение CHMP потърси съвет от Научната консултативна група (НКГ) и Консултативният комитет за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) относно нуждата от допълнителни дейности за минимизиране на риска. За да намали ефективно този риск, CHMP счита, че в допълнение към предложението на притежателя на разрешението за употреба да се прави оценка на лявокамерната фракция на изтласкване преди всяка доза митоксантрон при пациенти с множествена склероза, тя трябва да се проследява ежегодно в продължение на 5 години след края на лечението и максималната кумулативна доза не трябва да се превишава. В допълнение, преди всяка доза митоксантрон трябва да се изследва пълна кръвна картина, както и 10 дни след всяко приложение. Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят лекарска помощ при поява на признаци и симптоми, дори пет години след края на терапията. В допълнение, поради риска от развитие на вторични злокачествени заболявания, съотношението полза—риск на лечението с митоксантрон трябва да бъде определено преди започване на лечението. Тези мерки са преценени като достатъчни от НКГ и ККОПРАС, които разглеждат допълнително многобройните изисквания и тяхната важност за безопасната употреба на продукта при множествена склероза, трябва да се изготвят образователни материали и да се проведе проучване, за да се гарантира, че те се спазват. Тези образователни материали трябва да се включат в плана за управление на риска, със специален акцент върху употребата при множествена склероза, за да се осигури постоянен минимален стандарт за управление на риска в държавите членки. CHMP последва този съвет и смята, че поради тяхната важност за безопасната употреба на продукта, планът за управление на риска и образователните материали трябва да бъдат включени като условие за разрешаване за употреба, а проучването трябва да бъде включено в плана за управление на риска като категория 3.

И накрая, приети за уместни са и предупреждения, налични в някои държави членки, за мутагенния потенциал, за потенциалното обезцветяване на урината и други тъкани, за риск от синдром на туморен разпад и препоръки за контрацепция, за риска от преходна и постоянна аменорея. В допълнение, тъй като потенциалните добавени рискове от митоксантрон при пациенти с дълготрайна експозиция на други имunosупресанти не са известни, CHMP смята, че трябва да се спомене, че безопасността и ефикасността на митоксантрон не са доказани след други видове лечение на множествена склероза, които вече са одобрени.

#### **Раздел 4.5 — Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Подкрепят се повечето от съществуващите текстове за взаимодействия в държавите членки. В допълнение, повишеният тромботичен или хеморагичен риск с едновременно приложение на витамин К антагонисти при туморни заболявания, широко описан в литературата, е приет за достатъчно важен, за да бъде добавен от СНМР. Освен това е прието, че трябва да се отбележи и взаимодействието с имunosупресивни медикаменти. В някои държави членки е била включена допълнителна информация за липса на взаимодействия или фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия без клинично значение, но тя не е сметена за важна, за да бъде включена в хармонизираната информация за продукта.

#### **Раздел 4.6 — Фертилитет, бременност и кърмене**

Информация за екскрецията на митоксантрон в кърмата и нуждата от прекратяване на кърменето преди започване на лечението е отбелязана сред държавите членки. Ограниченията за употреба на митоксантрон при бременни жени са хармонизирани, за да отговорят на наличната информация. Хармонизирана е също и наличната важна информация за рисковете от инфертилитет. Добавена е информация за нуждата от контрацепция при мъжете към вече включената за жените и двете са променени според полуживота на митоксантрон и съответните цикли на гаметогенеза при мъжете и жените.

#### **Раздел 4.7 — Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

В съответствие с ръководството за кратката характеристика на продукта, СНМР смята, че във връзка с докладваните объркване и умора при митоксантрон, трябва да бъде споменато, че лечението има леко влияние върху тези способности.

#### **Раздел 4.8 — Нежелани лекарствени реакции**

Този раздел е реструктуриран според препоръките. Притежателят на разрешението за употреба пресмята отново честотите според ръководството за кратка характеристика на продукта и включва детайли за най-важните нежелани реакции. От притежателя на разрешението за употреба е поискано да обсъди значимостта на включването на четири нежелани лекарствени реакции, които са докладвани и изброени в информацията за продукта на други митоксантрон-съдържащи продукти. Въз основа на предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба е поискано да добави дисгеузия в таблицата, изброяваща нежеланите лекарствени реакции, докладвани в онкологията. Притежателят на разрешението за употреба счита за уместно да включи синдрома на туморен разпад. СНМР счита също, че в таблицата с нежеланите лекарствени реакции при множествена склероза в хармонизираната информация за продукта трябва да бъде оставена бележката под линия, уточняваща, че случаите на аменорея може да отговорят на преждевременна менопауза и че причинно-следствената връзка между случаите на внезапна смърт и приложението на митоксантрон са несигурни.

#### **Раздел 4.9 — Предозиране**

Няма значими различия между националните кратки характеристики на продукта в този раздел. Предложението на притежателя на разрешението за употреба, включващо фаталните случаи, докладвани при предозиране, е прието с добавката на наблюдаваните видове токсичност и общи препоръчителни действия.

#### **Раздел 5 — Фармакологични свойства**

Предложението на притежателя на разрешението за употреба за този раздел е прието с леки изменения в съответствие с останалите части на кратката характеристика на продукта и пренареджането на информацията според изискванията за преглед на качеството на документите. Информацията с по-малка значимост е премахната, за да се постави фокус на главната информация.

## **Други раздели от кратката характеристика на продукта**

Другите раздели са хармонизирани само частично, тъй като се счита, че трябва да бъдат адаптирани на национално ниво.

## **Данни върху опаковката**

Промените в кратката характеристика на продукта са последователно отразени в етикета, като повечето точки са оставени за попълване на национално ниво. Разделите, свързани с уникалния идентификатор са добавени в съответствие с настоящите модели за преглед на качеството на документите (от февруари 2016).

## **Основания за изменението на условията на разрешенията за употреба**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът взе предвид установените разлики за Novantrone и свързаните с него имена по отношение на показанията, дозировката, противопоказанията, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба, както и останалите раздели от кратката характеристика на продукта, етикета и листовката.
- Комитетът разгледа данните, представени от притежателя на разрешението за употреба в подкрепа на предложената хармонизация на информацията за продукта, включително клинични изпитвания, открити проучвания, публикувани проучвания и обзори както и насоки, основани на доказателства, и консенсусни насоки. В допълнение Комитетът взе предвид съвета на Научната Консултативна група по Неврология и на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност
- Комитетът одобрява хармонизирането на кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката.
- Комитетът смята, че са необходими допълнителни дейности за минимизиране на риска под формата на образователни материали за използването на Novantrone и свързаните с него имена при множествена склероза. Те трябва да бъдат включени в план за управление на риска.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът заключава, че съотношението полза—риск за Novantrone и свързаните с него имена остава благоприятно, при спазването на одобреното условие на разрешенията за употреба, изложено в Приложение IV, и вземайки предвид одобрените изменения на информацията за продукта и други дейности за минимизиране на риска.

В резултат на това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Novantrone и свързаните с него имена (Виж Приложение I).