

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Novantrone ja sarnaste nimetuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Novantrone sisaldab mitoksantroni, mis on kasvajakasvavastane sünteetiline antratseniid, millel on tsütotsiidne toime nii proliferatsioonivastastele kui ka mitteprolifereeruvatele inimese rakukultuuri rakkudele, mis viitab toime olemasolule nii kiiresti proliferatsioonivastastele kui ka aeglaselt kasvavate kasvajakasvavate vastu. Novantrone on näidustatud mitmesuguste pahaloomuliste kasvajakasvavate, sealhulgas rinnanäärmevähk, äge leukeemia ja mitte-Hodgkini lümfoom, täiskasvanute raviks. Seda kasutatakse ka valu leevendamiseks eesnäärmevähki korral kombinatsioonis kortikosteroididega ning selle immunosupressiivsed ja immunomoduleerivad omadused põhjendavad mitoksantroni kasutamist suure aktiivsusega hulgiskleroosi korral. Novantrone ja sarnased nimetused on enamikus Euroopa Liidu (EL) liikmesriikides turustamiseks heaks kiidetud intravenoosse infusioonilahuse 2 mg/ml kontsentratsioonina. Mõnes ELi liikmesriigis on see ravim heaks kiidetud ka süstelahuse või intrapleuraalse või intraperitoneaalse lahuse 2 mg/ml kontsentratsioonina ning süste-/infusioonilahuse kontsentratsioonina.

Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimi (ja sarnaste nimetuste) müügilubade otsuseid, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Raviametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 alusel tehtavast esildisest, et lahendada erinevused liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabes ja seega ühtlustada ravimiteave kogu Euroopa Liidus.

Kliinilised aspektid

Lõik 4.1 – Näidustused

Kõigis liikmesriikides, kus Novantrone omab müügiluba, on praegu heaks kiidetud kolm põhinäidustust, kuigi täpne sõnastus varieerub: metastaatilise rinnanäärmevähki ravi, mitte-Hodgkini lümfoomi ravi, ägeda müeloidleukeemia (ägeda mittelümfootsütaarse leukeemia) ravi. Peale selle kuuluvad mõnes liikmesriigis, kus Novantrone omab müügiluba, näidustuste hulka ka hepatoomi/hepatotsellulaarse kartsinoomi ravi, valu leevendamine kaugelearenenud hormoonresistentse eesnäärmevähki patsientidel (kombinatsioonis kortikosteroididega), neuroloogilise defitsiidi ja kliiniliste retsidiivide vähendamine sekundaarselt progresseeruva (kroonilise) hulgiskleroosi korral, blastse kriisi ravi (kroonilise) müeloidleukeemia korral ja ägeda lümfootsütaarse leukeemia ravi.

Metastaatilise rinnanäärmevähki ravi

Müügiloo hoidja esitas ülevaate uuringutest, milles oli uuritud mitoksantroni kasutamist monoterapiana või kombineeritud raviskeemi osana kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähki patsientide raviks. Inimravimite komitee otsustas, et mitoksantroni tõhusus on nendes uuringutes tõestatud. Kehtivad ravisuunistused haiglate jaoks hõlmavad mitoksantroni kasutamist rinnanäärmevähki raviks. Enamikul uuringusse kaasatud patsientidest oli metastaatiline rinnanäärmevähk, mistõttu peeti seda patsiendirühma ühtlustatud näidustuse jaoks vastuvõetavaks.

Mitte-Hodgkini lümfoomi ravi

Müügiloo hoidja esitas ülevaate uuringutest, milles oli uuritud mitoksantroni kasutamist monoterapiana või kombineeritud raviskeemi osana mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide spetsiifiliste alarühmade, eelnevalt ravitud või varem ravi mittesaanud patsientide raviks. Need uuringud näitavad mitoksantroni tõhusust kombineeritud ravi osana mitte-Hodgkini lümfoomi raviks. Kuigi mitoksantroni ei ole kõige sagedamini kasutatav kemoterapia raviskeem mitte-Hodgkini lümfoomi korral, on inimravimite komitee arvamusele, et see võib olla veel üheks ravivõimaluseks ning pidas välja pakutud ühtlustatud sõnastust vastuvõetavaks.

Ägeda müeloidleukeemia ravi

Müügiloa hoidja esitas ülevaate sellel näidustusel tehtud uuringutest, sealhulgas monoterapia uuringud ja suured randomiseeritud võrdlusuuringud, milles kasutati mitoksantroni kombinatsioonis teiste ainetega ja võrdluses teiste raviskeemidega. Ägeda müeloidleukeemia ravi kehtivad suunised soovitavad induktsioonraviskeeme, mis hõlmavad antratsükliini (nagu mitoksantron) manustamist 3 päeva jooksul ja tsütarabiini manustamist 7 päeva jooksul. Inimravimite komitee kaalus täiskasvanutel näidatud mitoksantroni kliinilist kasu ja soovitas kasutada mõistet „äge müeloidleukeemia“, mitte mõistet „äge mittelümfotsütaarne leukeemia“.

Blastse kriisi remissiooni induktsioonravi kroonilise müeloidleukeemia korral, kombineeritud raviskeemina

Müügiloa hoidja esitas neli uuringut, milles kroonilise müeloidleukeemia blastse kriisi raviks manustati mitoksantroni kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ainetega. Kuigi tõestusmaterjali tase on piiratud, oli inimravimite komitee arvamusel, et valitud juhtudel ja raviarsti otsusel võib mitoksantroni lisamine kombineeritud ravile olla selles patsiendirühmas kasulik, ning kiitis näidustuse heaks.

Valu leevendamine kastreerimisele mittereageeriva kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel, kombinatsioonis kortikosteroididega

Müügiloa hoidja esitas mitu III faasi uuringut ja ühe II faasi uuringu, milles hinnati mitoksantroni ja kortikosteroidide kombinatsiooni toimet valu leevendamisele ja üldisele elulemusele. Andmed näitavad mitoksantroni ja kortikosteroidide kombinatsiooni toimet kastreerimisele mittereageeriva kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientide palliatiivses ravis (nt valu leevendamisel). Üldise elulemuse või muude kliiniliselt oluliste tulemusnäitajate osas ei ole siiski kasust teatatud. Mõistetakse, et kliinilises praktikas manustatakse tänapäeval mitoksantroni kastreerimisele mittereageeriva kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidele palliatiivse ravi eesmärgil, kui teised olemasolevad ravivõimalused on ammendunud. Seega kiitis inimravimite komitee heaks välja pakutud näidustuse kastreerimisele mittereageeriva kaugelearenenud eesnäärmevähi korral spetsiifiliselt palliatiivse ravi osas.

Mitteresekteeritava primaarse hepatotsellulaarse kartsinoomi palliatiivne ravi

Müügiloa hoidja esitas mitu II faasi uuringut ja kirjanduses teatatud juhu-uuringud, milles hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidele manustati mitoksantroni. Inimravimite komitee otsustas, et esitatud tõestusmaterjali tase on piiratud. Enamikus uuringutes ei kasutatud võrdlusrühma; võrdlusrühma kasutamisel näis see olevat tõhusam. Peale selle ei soovitata üheski ravisuunis hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks kasutada mitoksantroni. Inimravimite komitee oli arvamusel, et praegu kättesaadava tõestusmaterjali tase on ebapiisav, et toetada mitoksantroni kasutamist hepatotsellulaarse kartsinoomi korral, millega müügiloa hoidja nõustus ja seetõttu eemaldas selle näidustuse kavandatud ühtlustatud ravimiteabest.

Ägeda lümfotsütaarse leukeemia ravi

Müügiloa hoidja esitas ühe III faasi uuringu ja mitu kontrollrühmata II faasi uuringut induktsioonravi kohta ning uuringuid, milles mitoksantroni kasutati kombineeritud ravi skeemides retsidiiveerunud/ravirefraktoorse ägeda lümfotsütaarse leukeemia raviks (sh üks lastel tehtud uuring). Inimravimite komitee oli arvamusel, et esitatud tõestusmaterjal oli üldiselt ebapiisav, eriti arvestades ägeda leukeemiaga patsientide suurt heterogeensust. See näidustus on praegu heaks kiidetud ainult kahes liikmesriigis ja tänapäevased kliinilise praktika suunised ei toeta mitoksantroni kasutamist ägeda lümfotsütaarse leukeemia raviks. Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et see näidustus ei ole vastuvõetav. Müügiloa hoidja nõustus sellega ning seega eemaldas kõnealuse näidustuse kavandatud ühtlustatud ravimiteabest.

Hulgiskleroosi ravi

Müügiloa hoidja esitas ülevaate mitoksantroni uuringutest peamiselt retsidiiveeruva-remiteeruva ja sekundaarselt progresseeruva hulgiskleroosiga patsientidel. Esitatud uuringutes, mida oli küll piiratud hulgal ja mis olid tehtud heterogeensel patsiendirühmal, näidati mitoksantroni järjepidevat toimet nii retsidiividele kui ka funktsioonide kadumisele. Tulemused viitasid annuse ja ravile reageerimise seosele, mis näitab mitoksantroni bioloogilist toimet hulgiskleroosi korral. Arvestades kardiotoksilisuse ja leukeemia riske, oli inimravimite komitee arvamusel, et mitoksantroni tohib kasutada ainult sellisel patsiendirühmal, kellel kasud ületavad nimetatud tõsiseid riske. Inimravimite komitee palus abi neuroloogia teaduslikult nõuanderühmalt lisateabe saamiseks mitoksantroni tänapäevase kliinilise kasutamise kohta ning et täpselt määratleda patsiendirühm, kes kõnealusest ravist kasu saaks. Teaduslik nõuanderühm oli arvamusel, et mitoksantroni võib kasutada funktsioonide järjest lisanduva kadumisega seotud põletikulise aktiivse hulgiskleroosi korral, kui muid ravivõimalusi ei saa kasutada. Inimravimite komitee järgis teadusliku nõuanderühma soovitusi ja kiitis ühtlustatud ravimiteabe jaoks heaks näidustuse töödefinitsiooni.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Müügiloa hoidja esitas ühtlustatud annustamissoovitused, mis põhinesid kliinilistes uuringutes uuritud annustel ja kardiaalse toksilisuse jälgimise üldsoovitustel pahaloomuliste kasvajatega patsientidel. Ühised annustamissoovitused esitati metastaatilise rinnanäärmevähi ja mitte-Hodgkini lümfoomi jaoks, sealhulgas annuse vähendamise suunised kombinatsioonravis kasutamisel ja müelosupressiooni korral. Ägeda müeloidleukeemia korral esitati annustamissoovitused kasutamiseks monoteraapiana retsidiivide korral ja kombinatsioonina induktsioonravis, konsolidatsioonravis ja palliatiivses ravis. Eraldi annustamissoovitused esitati ka blastse kriisi ja eesnäärmevähi jaoks. Neid soovitusi peeti sobivateks.

Hulgiskleroosi korral kiideti heaks paindlik annustamisskeem, et peegeldada kliinilistes uuringutes kasutatud skeeme ja praktikaid eri liikmesriikides. Arvestades annussõltuvat kardiotoksilisuse riski, seati eluea maksimaalse kumulatiivse annuse ülempiiriks 72 mg/m^2 . Samal põhjusel täpsustati, et ravi Novantronega ei tohi alustada hulgiskleroosi raviks patsientidel, keda on selle ravimiga varem ravitud. Leukeemiariski vähendamiseks säilitati ühtlustatud tekstis luuüdi supressioonil põhinev annuse kohandamise suunis. Heaks kiideti ka üldised annuse vähendamise soovitusel muude raskete toksiliste toimete korral, sealhulgas ravi katkestamise soovitus WHO 4. astme toksilisuse juhtudel.

Müügiloa hoidja pakkus välja manustamise ainult intravenoosse infusioonina, mis kiideti heaks. Lahjendamise soovitusi ja suuniseid veenide valiku kohta ning hoiatusi ekstravasatsiooni kohta peeti küllaldaseks.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Ühtlustatud tekstis säilitati standardne vastunäidustus ülitundlikkuse korral toimeaine või mis tahes abiaine vastu (sh sulfiit, mida on juba nimetatud teatud liikmesriikides). Inimravimite komitee oli arvamusel, et mitoksantroni kasutamine peab olema vastunäidustatud imetavatel emadel, sest ravim on inimesel potentsiaalne teratogeen. Kuna hulgiskleroos ei ole eluohtlik haigus, peab mitoksantroni olema vastunäidustatud hulgiskleroosi raviks rasedatel naistel.

Seoses leukeemia võimaliku riskiga oli Novantrone kasutamine mõnes liikmesriigis vastunäidustatud rinnanäärmevähi adjuvantseks keemiaraviks. Et ühtlustatud näidustus on metastaatilise rinnanäärmevähi ravi, peeti küllaldaseks hoiatust lõigus 4.4, mis teavitab madalast leukeemiariskist ja tõhususandmete nappusest kasutamisel rinnanäärmevähi adjuvantseks keemiaraviks. Müügiloa hoidja soovis ühtlustada ka ühes liikmesriigis kehtiva vastunäidustuse nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimiseks. Inimravimite komitee oli arvamusel, et selle soovitusel teaduslik põhjendus oli nõrk, ja et vaktsineerimiskavaga seotud kliinilise praktika soovituslike suunistega kooskõlas teave tuleb lisada lõiku 4.4 ja 4.5. Oldi arvamusel, et ravimiteabe teistes lõikudes olev sõnastus käsitleb paremini

ekstravasatsiooni riskist tingitud ebaõige manustamisteedega seotud vastunäidustusi ja mõnes liikmesriigis kehtivaid muid vastunäidustusi.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lisaks ülalkirjeldatutele peeti mõningate muudatuste järel vastuvõetavaks hoiatusi, mis olid seotud ebaõige manustamisteedega, kardiaalsete riskidega, leukeemiariskiga ning luuüdi/hematoloogilise jälgimise soovitustega, redutseeritud immuunvastusega infektsioonidele, sekundaarse ägeda müeloidleukeemia ja müelodüsplastilise sündroomiga. Hulgiskleroosi näidustusel peeti kasu/riski tasakaalu peamiseks määrajateks kardiovaskulaarseid ja leukeemia riske, mida analüüsiti üksikasjalikult koos nende vähendamiseks võetavate riskivähendamismeetmetega. Peale selle küsis inimravimite komitee nõu teaduslikult nõuanderühmalt ja ravimiohutuse riskihindamise komiteelt seoses vajadusega täiendavate riskivähendamismeetmete järele. Inimravimite komitee oli arvamusel, et nende riskide tõhusaks vähendamiseks tuleb lisaks müügiloa hoidja ettepanekule hinnata enne mitoksantroni iga annuse manustamist hulgiskleroosiga patsientidel südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), jälgima seda näitajat üks kord aastas kuni 5 aastat pärast ravi lõppu ning mitte ületama maksimaalset kumulatiivset annust. Peale selle tuleb enne mitoksantroni iga annust ja 10 päeva pärast iga manustamiskorda määrata täisvere analüüs. Tunnuste ja sümptomite tekkel, sealhulgas enam kui viie aasta jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsientidel soovitada pöörduda arsti poole. Arvestades sekundaarsete pahaloomuliste kasvujate tekkeriski tuleb enne ravi alustamist määrata mitoksantronravi kasu/riski suhe. Teaduslik nõuanderühm ja ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates olid need abinõud küllaldased, kusjuures ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et arvestades mitmeid nõudmisi ja ravimi ohutu kasutamise tähtsust hulgiskleroosi korral, tuleb välja töötada õppematerjalid ja teha uuring nende materjalide järgimise tagamiseks. Need materjalid tuleb lisada riskijuhtimiskavasse, keskendudes eelkõige kasutamisele hulgiskleroosi korral, et liikmesriigiti tagada ühtlane riskide juhtimise miinimumstandard. Inimravimite komitee järgis seda nõuannet ja oli arvamusel, et arvestades ravimi ohutu kasutamise tähtsust, tuleb riskijuhtimiskava ja õppematerjalid kehtestada müügiloa tingimusena ning riskijuhtimiskava peab hõlmama 3. kategooria uuringut.

Viimaks peeti oluliseks mõnes liikmesriigis kehtivaid hoiatusi seoses mutageense potentsiaaliga, uriini ja teiste kudede potentsiaalse värvimuutusega, kasvaja lüüsi sündroomi riskiga ja kontratseptiooni soovitustega ning mööduva või püsiva amenorröa riskiga. Kuna mitoksantroni potentsiaalsed aditiivsed riskid patsientidele, kes on pikaajaliselt eksponeeritud ka teistele immunosupressantidele, ei ole teada, oli inimravimite komitee arvamusel, et ravimiteabes tuleb osutada, et mitoksantroni ohutus ja tõhusus kasutamisel pärast hulgiskleroosi hiljem heaks kiidetud ravimeetodeid ei ole tõestatud.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toetati enamikke liikmesriigiti kehtivaid väiteid koostoimete kohta. Peale selle pidas inimravimite komitee vajalikuks lisada kirjanduses laialt kirjeldatud tromboosi- või verejooksuriski suurenemise, kui ravimit kasutatakse kasvajalise haiguse puhul koos K-vitamiini antagonistidega. Oldi ka arvamusel, et ära tuleb mainida koostoimed immuunsupressiivsete ravimitega. Mõnes liikmesriigis sisaldas ravimiteave lisateavet kliiniliselt ebaoluliste koostoimete või farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste interaktsioonide puudumise kohta, kuid selle lisamist ühtlustatud ravimiteabesse ei peetud asjakohaseks.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravimiteave sisaldas kõikides liikmesriikides teavet mitoksantroni eritumise kohta rinnapiima ja vajadust imetamine katkestada enne ravi alustamist. Olemasoleva teabe peegeldamiseks ühtlustati piirangud mitoksantroni kasutamise kohta rasedatel naistel. Ühtlustati ka asjakohane olemasolev teave viljatuse riski kohta. Juba ravimiteabes sisalduvale infole vajaduse kohta kasutada naistel

kontratseptsiooni lisati vajadus kontratseptsiooni kohta meestel ning mõlemat nõuet kohandati lähtuvalt mitoksantrooni poolväärtusajast ja sugurakkude arengutsükli kestusest meestel ja naistel.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee oli arvamisel, et kuna mitoksantrooniga on teatatud segasusest ja väsimusest, tuleb kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunistega ravimiteabes nimetada, et ravi omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Vastavalt juhistele tehti selles lõigus struktuurilisi muudatusi. Müügiloo hoidja arvutas kõrvaltoimete esinemissagedused vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte suuniste nõuetele ning lisis üksikasjaliku teabe kõige olulisemate kõrvalnähtude kohta. Müügiloo hoidjal paluti arutada vajadust lisada neli kõrvalnähtu, millest on teatatud ja mis on loetletud mitoksantrooni sisaldavate teiste ravimite ravimiteabes. Esitatud andmetele tuginedes paluti müügiloo hoidjal lisada onkoloogilistel patsientidel teatatud kõrvalnähtude tabelisse ka düsgeusia. Müügiloo hoidja pidas asjakohaseks kasvaja lüüsi sündroomi lisamist. Inimravimite komitee oli arvamisel, et ühtlustatud ravimiteabesse tuleb hulgiskleroosi ravi korral teatatud kõrvalnähtude tabeli allmärkustesse alles jätta märkus, et amenorröa võib vastata enneaegsele menopausile ning et äkksurma juhtude ja mitoksantrooni manustamise vaheline seos ei ole selge.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Selle lõigu osas puudusid olulised erinevused riiklike ravimi omaduste kokkuvõtete vahel. Heaks kiideti müügiloo hoidja ettepanek lisada üleannustamisega seoses teatatud surmajuhud, lisades täheldatud toksilisuse tüübid ja üldised soovitatavad toimingud.

Lõik 5 – Farmakoloogilised omadused

Müügiloo hoidja ettepanek selle lõigu osas kiideti heaks, tehes väikesi muudatusi kooskõlastamiseks ülejäänud ravimi omaduste kokkuvõttega ja teabe ümberstruktureerimiseks QRD nõuete arvesse võtmiseks. Põhiteabele keskendumiseks eemaldati väiksema tähtsusega teave.

Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud

Teisi lõike ühtlustati ainult osaliselt, sest leiti, et need tuleb kohandada riiklikult.

Pakendi märgistus

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistuses, kuid enamik lõike tuleb täita riiklikult. Kooskõlas kehtiva QRD dokumendiga (kuupäevastatud veebruaris 2016) lisati unikaalse identifikaatoriga seotud lõigud.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

- Komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist.
- Komitee arutas tuvastatud erinevusi Novantrone ja sarnaste nimetuste näidustustes, annustamises, vastunäidustustes, erihoiatustes ja ettevaatusabinõudes ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ülejäänud lõikudes.

- Komitee vaatas läbi ravimiteabe ühtlustamise toetuseks müügiloa hoidja esitatud andmed, sealhulgas kliinilised uuringud, avatud uuringud, publitseeritud uuringud ja ülevaated ning tõenditel ja konsensusel põhinevad suunised. Lisaks sellele kaalus komitee neuroloogia teadusliku nõuanderühma ja ravimiohutuse riskihindamise komitee nõuandeid.
- Komitee kiitis heaks ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamise.
- Komitee pidas vajalikuks täiendavaid riskivähendamise meetmeid õppematerjalide vormis Novantrone ja sarnaste nimetuste kasutamise kohta hulgiskleroosi korral. Need materjalid tuleb kaasata riskijuhtimiskavasse.

Ülaltoodut arvestades otsustas komitee, et Novantrone ja sarnaste nimetuste kasu/riski suhe on soodne müügilubade IV lisa näidatud heaks kiidetud tingimustel ja võttes arvesse ravimiteabe heaks kiidetud muudatusi ja muid riskivähendamismeetmeid.

Seega soovib inimravimite komitee Novantrone ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi muuta.