

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Dekstrasoksaani sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Dekstrasoksaan on Euroopas vastastikuse tunnustamise, detsentraliseeritud ja riiklike menetluste alusel antud müügilubadega näidustatud antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) põhjustatava kardiotoksilisuse ennetamiseks. Perioodilise ohutusaruande hindamisel väljendati ettevaatlikkust, sest kirjanduse andmetel oli uuringutes täheldatud pediaatrilistel patsientidel sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate, eelkõige akuutse müelogeense leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi ja soliidtuumorite suurenenud esinemisriski. Samuti täheldati pediaatrilistel patsientidel müelosupressiooni ja infektsiooni riski suurenemist. Peale selle väljendati ettevaatlikkust deksrasoksaani kui topoisoмераas II funktsiooni pärssiva tuntud tsütotoksilise aine võimaliku kantserogeense ja leukeemiat põhjustava mõju üle. Seda toetab asjaolu, et rasoksaani (S(+)-deksrasoksaani ja R(-)-levrasoksaani ratseemilise segu) kliinilised uuringud peatati akuutse müelogeense leukeemiaga seotud ohutusprobleemide tõttu.

Olemasolevad kliiniliste uuringute andmed kinnitavad deksrasoksaani efektiivsust antratsükliini põhjustatava kardiotoksilisuse ennetamisel. Enamik täiskasvanute uuringuid on toimunud rinnavähipatsientidel. Eelkõige kolm Euroopa Liidus ja USAs tehtud avatud randomiseeritud uuringut ning kaks USAs tehtud platseebokontrolliga uuringut näitasid, et deksrasoksaan vähendab oluliselt südamehäirete (peamiselt vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni languse) esinemissagedust doksorubitsiiniravi saavatel rinnavähipatsientidel. Nende uuringute lisaanalüüs näitas ka kongestiivse südamepuudulikkuse juhtude arvu ja ägeduse olulist vähenemist. Samuti vaadeldi kliinilistes uuringutes deksrasoksaani rolli epirubitsiini põhjustatava kardiotoksilisuse ennetamisel ning leiti, et deksrasoksaani ja epirubitsiini koos manustavatel patsientidel on südamehäirete (peamiselt vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni languse) esinemissagedus väiksem kui üksnes epirubitsiini manustavatel patsientidel.

Dekstrasoksaan on näidustatud koos antratsükliinil põhineva keemiaraviga, kuid kombinatsioonravi müelosupressiivse toime risk võib lisanduda keemiaravile ja suurendada raskete infektsioonide esinemisriski. Peale raskete infektsioonide on muud võimalikud olulised ohutusriskid ka mõnes uuringus täheldatud suurem suremus deksrasoksaani ja keemiaravi kombinatsioonravi saavas rühmas kui üksnes keemiaravi saavas rühmas, samuti leiti tõendeid deksrasoksaani võimalikust pärssivast mõjust antratsükliini efektiivsusele. Harvaesineva kõrvalnähtuna täheldati ka akuutset müelogeenset leukeemiat.

Pärast nõupidamist onkoloogia teadusnõuanderühmaga jõudis inimravimite komitee seisukohale, et ravinäidustust tuleb piirata nii, et see hõlmaks üksnes täiskasvanud rinnavähipatsiente, kellele on varem manustatud doksorubitsiini kumulatiivses annuses 300 mg/m² või epirubitsiini kumulatiivses annuses 540 mg/m² ja kes vajavad edasist antratsükliiniravi. Samuti soovitas inimravimite komitee mitte kasutada deksrasoksaani koos rinnavähi adjuvantraviga ega kuratiivse keemiaraviga. Peale selle leidis inimravimite komitee, et arvestades esinenud riske, sealhulgas USAs tehtud platseebokontrolliga uuringutes täheldatud müelosupressiooni ja sagedamat varajast suremust deksrasoksaani ja doksorubitsiini annustamisel suhtes 20:1, peaks deksrasoksaani annuse vähendamine leevendama annustamisega seotud ohutusprobleeme. Onkoloogia teadusnõuanderühm oli samal seisukohal ning seetõttu soovitas inimravimite komitee vähendada deksrasoksaani ja doksorubitsiini suhet suhtarvult 20:1 suhtarvule 10:1. Dekstrasoksaani ja epirubitsiini annus suhtes 10:1 jäeti muutmata.

Inimravimite komitee leidis, et avaldatud andmed deksrasoksaani kasutamise efektiivsuse kohta pediaatrilistel patsientidel on väga piiratud, sest on tehtud vaid üks piisava suurusega randomiseeritud uuring, milles surrogaatnäitaja oli troponiin T. Ehkki ühes varajases aruandes täheldati deksrasoksaani olulist mõju troponiin T kontsentratsioonile, ei näidanud keskmise pikkusega, viieaastase jälgimisperioodi lõppedes tehtud analüüs kliinilist kasulikkust. Kahes suures lastel esineva Hodgkini tõve ja akuutse lümfoblastilise leukeemia avatud randomiseeritud uuringus täheldati, et deksrasoksaaniravi saanud patsientidel suurenes muude primaarsete pahaloomuliste kasvajate (eelkõige akuutse müelogeense leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi) esinemissagedus kolm korda võrreldes kontrollrühmaga. Samuti täheldati Hodgkini tõvega pediaatriliste patsientide uuringus

muude toksiliste mõjude, sealhulgas 4. astme neutropeenia, 3. ja 4. astme trombotsütopeenia, 3. ja 4. astme veremürgistuse ja 3. ja 4. astme kopsukahjustuse riski olulist suurenemist võrreldes kontrollrühmaga. Peale selle täheldati soliidtuumorite esinemisriski suurenemist. Võttes arvesse deksrasoksaani efektiivsuse andmete piiratust ja esinenud ohutusprobleeme selles patsiendirühmas, soovitas komitee lugeda deksrasoksaani kasutamise lastel ja kuni 18-aastastel noortel vastunäidustatuks.

Inimravimite komitee leidis, et soovitatud muudatustest tuleb tervishoiutöötajaid teavitada tervishoiutöötajate teatisega. Täiendavate riski minimeerimise meetmetena lühendatakse perioodilise ohutusaruande esitamistsükli ühele aastale ning riski minimeerimise meetmete tõhususe järelevalvet tehakse ravimi kasutamise uuringu teel.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist deksrasoksaani sisaldavate ravimite kohta;
- komitee võttis arvesse kõiki esitatud andmeid, sealhulgas müügilubade hoidjate vastuseid ja onkoloogia teadusnõuanderühma järeldust;
- komitee leidis, et deksrasoksaani kasulikkuse ja riski suhe antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) põhjustatava kardiotoksilisuse ennetamisel on jätkuvalt positiivne kaugelearenenud ja/või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud patsientidel, kellele on varem manustatud minimaalses kumulatiivses annuses antratsükliini; inimravimite komitee soovitas seega näidustust sellele vastavalt piirata;
- komitee soovitas samuti vähendada deksrasoksaani ja doksorubitsiini suhet, et võtta vajalikul määral arvesse täheldatud ohutusriske, sealhulgas müelosupressiooni riski;
- komitee leidis, et deksrasoksaani kasutamine lastel ja kuni 18-aastastel noortel on seotud muude primaarsete pahaloomuliste kasvajate tekkega ning tuleb seetõttu lugeda vastunäidustatuks;
- komitee soovitas kehtestada müügiloa tingimused, mis hõlmavad tervishoiutöötajatele teatise saatmist, perioodilise ohutusaruande esitamistsükli lühendamist ühele aastale ja riski minimeerimise meetmete tõhususe järelevalvet ravimi kasutamise uuringu teel,

soovib inimravimite komitee muuta deksrasoksaani sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügiloa tingimusi, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased jaotised on esitatud III lisas. Samuti soovib inimravimite komitee kehtestada IV lisas esitatud müügiloa tingimused.