

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA UN LIETOŠANAS
INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EMA**

Zinātniskie secinājumi

Deksrazoksānu saturošu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Deksrazoksāns ir reģistrēts Eiropā savstarpējās atzīšanas procedūrā, decentralizētās un nacionālajās procedūrās antraciklīna (doksorubicīna vai epirubicīna) izraisītas kardiotoksicitātes ārstēšanai. Novērtējot periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu (*PSUR*), radās bažas par palielinātu otru ļaundabīgu jaunveidojumu, īpaši akūtas mielogēnas leikozes (AML)/mielodisplastiskā sindroma (MDS) un norobežotu audzēju risku bērniem, kas novērots zinātniskajās publikācijās aprakstītos pētījumos. Bērniem novēroja arī palielinātu mielosupresijas un infekcijas risku. Papildus radās bažas par iespējamo deksrazoksāna, kas ir zināms citotoksisks līdzeklis ar topoizomerāzi II nomācošu iedarbību, kancerogēno/leikozi veicinošo risku. Fakts, ka razoksāna (S(+))deksrazoksāna un R(-) levrazoksāna) racēmiskā maisījuma) klīniskie pētījumi tika pārtraukti ar AML saistītu apsvērumu dēļ, vēl vairāk pastiprināja bažas.

Deksrazoksāna efektivitāti antraciklīna kardiotoksicitātes profilaksē atbalsta pieejamie klīniskā pētījuma dati. Lielākā daļa pētījumu pieaugušajiem ir veikta krūts vēža slimniekiem. Īpaši trīs atklāti nejaušināti pētījumi, kas veikti ES un ASV, un divi placebo kontrolēti pētījumi, kas veikti ASV, liecināja, ka deksrazoksāns nozīmīgi samazina sirdsdarbības traucējumu sastopamību (galvenokārt kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanos) ar doksorubicīnu ārstētiem krūts vēža slimniekiem. Šo pētījumu apakšanalīze liecināja arī par nozīmīgu sastrēguma sirds mazspējas (SSM) gadījumu skaita un smaguma pakāpes samazināšanos. Deksrazoksāna nozīme epirubicīna kardiotoksicitātes profilaksē tika pētīta arī klīniskos pētījumos, kuros ziņots par sirdsdarbības traucējumu sastopamības samazināšanos (galvenokārt KKIF samazināšanos) ar deksrazoksānu un epirubicīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar tikai epirubicīna lietošanu.

Deksrazoksāns ir indicēts lietošanai kombinācijā ar antraciklīnu saturošu ķīmijterapiju, un mielosupresīvās iedarbības risks var papildināt ķīmijterapijas radīto risku, kas palielina nopietnu infekciju rašanās risku. Papildus nopietnām infekcijām citi nozīmīgi iespējamie drošības riska veidi ietver lielāku nāves gadījumu sastopamību, kas novērota dažos pētījumos ar deksrazoksānu un ķīmijterapiju ārstētajās grupās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēti tikai ar ķīmijterapiju, un pierādījumi par iespējamu ietekmi uz antraciklīna efektivitāti. AML definēja kā retāk sastopamu blakusparādību.

Pēc konsultēšanās ar zinātnisko padomdevēju grupu (*SAG*) onkoloģijas jautājumos *CHMP* vienojās, ka terapeitiskā indikācija ir jāierobežo līdz pieaugušiem krūts vēža slimniekiem, kuri iepriekš ir saņēmuši doksorubicīna kumulatīvo devu 300 mg/m² vai iepriekš saņēmuši kumulatīvu epirubicīna devu 540 mg/m², ja nepieciešama turpmāka ārstēšana ar antraciklīnu. *CHMP* ieteica arī, ka deksrazoksānu nedrīkst lietot kombinācijā ar adjuvantu krūts vēža terapiju vai ķīmijterapiju, ko lieto izārstēšanas nolūkā. Turklāt, ņemot vērā novēroto risku, tostarp mielosupresiju un pārāk lielo agrīno mirstību, kas novērota placebo kontrolētos pētījumos ASV, izmantojot deksrazoksānu:doksorubicīnu attiecībā 20:1, *CHMP* uzskatīja, ka paredzams, ka deksrazoksāna devas samazināšana labvēlīgi ietekmēs ar devu saistītos drošības jautājumus. Tāpat uzskatīja arī onkoloģijas *SAG*, tādēļ *CHMP* ieteica samazināt deksrazoksāna:doksorubicīna attiecību no 20:1 līdz 10:1. Deksrazoksāna un epirubicīna devas attiecība palika nemainīga 10:1.

Attiecībā uz deksrazoksāna lietošanu bērniem pieejamos datus par deksrazoksāna efektivitāti *CHMP* uzskatīja par ļoti ierobežotiem, jo ir pieejams tikai viens atbilstoša lieluma nejaušināts pētījums, kurā par vērtēto surogātraksturlielumu izmantots troponīns T. Lai gan agrīnā ziņojumā novēroja nozīmīgu ietekmi uz troponīna T līmeni, nebija pierādījumu par klīnisku ieguvumu atjauninātajā analīzē pēc vidēji piecus gadus ilga novērošanas perioda. Divos lielos nejaušinātos atklātos pētījumos par Hodžkina slimību bērniem un akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) ziņots par trīskāršu sekundāru primāro ļaundabīgo slimību (īpaši AML un MDS) sastopamības palielināšanos ar deksrazoksānu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar kontroles grupu. Pētījumā, kas veikts bērniem ar Hodžkina slimību, ziņots par nozīmīgi palielinātu cita veida toksicitātes risku salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem, un tā ietvēra 4. pakāpes neitropēniju, 3./4. pakāpes trombocitopēniju, 3./4. pakāpes sepsi

un 3./4. pakāpes toksisku ietekmi uz plaušām. Turklāt atzīmēts signāls par palielinātu norobežotu audzēju risku. Ņemot vērā ierobežotos datus par efektivitāti šajā pacientu grupā un novērotās bažas par drošību, Komiteja ieteica, ka nepieciešamas kontrindikācijas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

CHMP uzskatīja, ka jānosūta tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem, lai sniegtu atbilstošu informāciju par ieteiktajām izmaiņām. Riska mazināšanas papildpasākumi ir saīsināts *PSUR* iesniegšanas cikls līdz iesniegšanai vienreiz gadā un riska mazināšanas pasākumu efektivitāte tiks novērtēta, veicot zāļu lietošanas pētījumu.

Zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārvērtēšanas procedūru attiecībā uz deksrazoksānu saturošām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes un onkoloģijas *SAG* secinājumu,
- Komiteja uzskatīja, ka deksrazoksāna ieguvuma un riska attiecība antraciklīna (doksorubicīna un epirubicīna) izraisītas kardiotoksicitātes novēršanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu un/vai metastātisku krūts vēzi, kuri iepriekš ir saņēmuši minimālu kumulatīvu antraciklīnu devu, ir pozitīva, tādēļ *CHMP* ieteica atbilstoši ierobežot indikāciju.
- Komiteja arī ieteica, ka deksrazoksāna attiecība pret doksorubicīnu jāsamazina, lai ņemtu vērā novēroto drošības risku, tostarp mielosupresiju;
- Komiteja uzskatīja, ka deksrazoksāna lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam ir saistīta ar otra primāra ļaundabīgā audzēja rašanos, tādēļ tai jābūt kontrindicētai;
- Komiteja ieteica reģistrācijas apliecības nosacījumus, tostarp nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem, saīsinātu *PSUR* iesniegšanas ciklu līdz iesniegšanai vienreiz gadā un riska mazināšanas pasākumu efektivitātes uzraudzību ar zāļu izmantošanas pētījuma starpniecību;

CHMP iesaka veikt izmaiņas deksrazoksānu saturošu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībā, kurām atbilstoši zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir norādīti III pielikumā. *CHMP* iesaka arī reģistrācijas apliecību nosacījumus, kas ir norādīti IV pielikumā.