

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U R-RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U L-FULJETT TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI MILL-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom dexrazoxane (ara Anness I)

Dexrazoxane huwa awtorizzat fl-Ewropa permezz ta' rikonossiment reċiproku (MR), proċeduri nazzjonali u decentralizzati għall-prevenzjoni ta' kardjotossicità indotta minn anthracycline (doxorubicin jew epirubicin).

Matul l-evalwazzjoni ta' rapport perijodiku ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSUR), kien hemm xi thassib fir-rigward ta' zieda fir-riskju ta' neoplażmi malinni sekondarji (SMN), b'mod partikolari lewkimja akuta majeloġenuża (AML)/sindromu majelodisplastiku (MDS) u tumuri solidi f'pazjenti pedjatriċi osservati fi studji rrapportati fir-riċensjoni. Giet osservata wkoll zieda fir-riskju ta' majelosoppressjoni u infezzjoni f'pazjenti pedjatriċi. Barra minn hekk kien hemm thassib fir-rigward tal-potenzjal tar-riskju karċinogeniku/riskju lewkemogeniku ta' dexrazoxane, li huwa aġent ċitotossiku magħruf b'attività inibitorja ta' topoisomerase II. Il-fatt li l-provi kliniċi ta' razoxane (tahlita raċemika ta' S(+)-dexrazoxane u R(-) levrazoxane) kienu sospizi minhabba thassib dwar is-sigurtà fir-rigward ta' AML zied mat-thassib.

L-effikaċja ta' Dexrazoxane fil-prevenzjoni ta' kardjotossicità b'anthracycline hija appoġġata minn dejta disponibbli minn provi kliniċi. Il-maġġoranza tal-istudji fuq l-adulti saru fuq pazjenti bil-kanċer tas-sider. B'mod partikolari, tliet studji randomizzati miftuħa li saru fl-UE u fl-Istati Uniti u żewġ studji kkontrollati bi placebo li saru fl-Istati Uniti wrew li dexrazoxane naqqas l-inċidenza ta' avvenimenti kardjaċi (primarjament tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra ventrikulari tax-xellug – LVEF) fuq pazjenti bil-kanċer tas-sider kkurati b'doxorubicin b'mod sinifikanti. Sub-analiżi ta' dawn l-istudji wrew ukoll tnaqqis sinifikanti ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF) u tnaqqis fis-severità ta' avvenimenti CHF. Ir-rwol ta' dexrazoxane fil-prevenzjoni ta' kardjotossicità b'epirubicin gie investigat ukoll fi studji kliniċi li rrapportaw tnaqqis fl-inċidenza ta' avvenimenti kardjaċi (primarjament tnaqqis fl-LVEF) f'pazjenti kkurati b'dexrazoxane u epirubicin meta mqabbla ma' epirubicin waħdu.

Dexrazoxane huwa indikat f'kombinazzjoni ma' kimoterapija b'anthracycline, u r-riskju ta' effetti majelosuppressivi jista' jkun addittiv ma' dawg tal-kimoterapija, li jżid ir-riskju għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet serji. Barra minn infezzjonijiet serji, riskji importanti potenzjali oħra għas-sigurtà jinkludu inċidenza oġġla ta' mwiet osservati f'xi studji fi gruppi kkurati bi dexrazoxane flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' dawg kkurati b'kimoterapija wehida, u evidenza ta' interferenza possibbli mal-effikaċja ta' anthracycline. AML giet identifikata wkoll bħala reazzjoni avversa rari rrapportata.

Wara l-konsultazzjoni tal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) dwar l-onkoloġija, is-CHMP qabel li l-indikazzjoni terapewtika għandha tiġi ristretta għal pazjenti adulti bil-kanċer tas-sider li fil-passat kienu rċevew doża kumulattiva ta' 300 mg/m² ta' doxorubicin jew doża kumulattiva preċedenti ta' 540 mg/m² ta' epirubicin meta hija meħtieġa kura addizzjonali b'anthracycline. Is-CHMP ta' wkoll parir li dexrazoxane ma għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' terapija aġġuvanti għall-kanċer tas-sider jew kimoterapija maħsuba bħala kurattiva. Barra minn hekk, meta kkunsidra r-riskji osservati, inklużi l-majelosoppressjoni u ż-zieda fil-mortalità bikrija rrapportati fi studji kkontrollati bi placebo fl-Istati Uniti, li użaw proporzjon ta' doża ta' dexrazoxane:doxorubicin ta' 20:1, is-CHMP ikkunsidra li tnaqqis fid-doża ta' dexrazoxane hija mistennija li jkollha effett favorevoli fuq kwistjonijiet ta' sigurtà relatati mad-doża. Din kienet ukoll l-opinjoni tas-SAG Onkoloġija u għalhekk is-CHMP irrakkomanda li l-proporzjon ta' dexrazoxane għal doxorubicin għandu jitnaqqas minn 20:1 għal 10:1. Il-proporzjon tad-doża ta' dexrazoxane għal epirubicin baqa' l-istess fi 10:1.

Fir-rigward tal-użu ta' dexrazoxane fuq pazjenti pedjatriċi, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja ta' dexrazoxane kienet limitata ħafna, minhabba li huwa disponibbli studju wiehed biss randomizzat u ta' daqs addattat li uża troponin T bħala endpoint sostitut. Minkejja li kien osservat effett sinifikanti fuq il-livelli ta' troponin T f'rapport tal-bidu f'analizi aġġornata wara segwitu medju ta' 5 snin, ma kienx hemm evidenza ta' benefiċċju kliniku. Żewġ studji kbar randomizzati miftuħa fuq il-mard ta' Hodgkin fit-tfulija u l-lewkimja limfoblastika akuta (ALL) irrapporaw zieda ta' tliet

darbiet fl-inċidenza ta' tumuri malinni sekondarji primarji (b'mod partikolari AML u MDS) f'pazjenti li kienu rċevew kura bi dexrazoxane meta mqabbla ma' kontrolli. Giet irrapportata wkoll żieda sinifikanti fir-riskju ta' tossiċitajiet ohra meta mqabbla ma' kontrolli fl-istudju fuq pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Hodgkin u kienu jinkludu newtropa ta' grad 4, tromboċitopenja ta' grad 3/4, sepsis ta' grad 3/4 u tossiċità pulmonari ta' grad 3/4. Barra minn hekk, kien innotat sinjal ta' żieda fir-riskju ta' tumuri solidi. Fuq il-bażi tad-dejta limitata dwar l-effikaċja f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, u t-tħassib dwar is-sigurtà osservat, il-Kumitat irrakkomanda li l-użu fit-tfal u l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena għandu jiġi kontra-indikat.

Is-CHMP ikkunsidra li għandha tintbagħat komunikazzjoni diretta minn professjonista tal-kura tas-saħħa biex b'mod adegwat tinforma dwar it-tibdiliet irrakkomandati. Bħala miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju, iċ-ċiklu ta' sottomissjoni tal-PSUR sejjer jitqassar għal sottomissjoni annwali u l-monitoraġġ tal-effikaċja tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju sejjer isir permezz ta' studju dwar l-użu tal-medicina.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għall-prodotti mediċinali li fihom dexrazoxane;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli, inklużi t-tweġibiet mill-MAHs u l-konkluzjoni tas-SAG Onkoloġija;
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' dexrazoxane għall-prevenzjoni ta' kardjotossiċità indotta b'anthracycline (doxorubicin u epirubicin) jibqa' favorevoli fil-pazjenti adulti bil-kanċer tas-sider avvanzat u/jew metastatiku li fil-passat kienu rċevew doża minima kumulattiva ta' anthracyclines; għalhekk is-CHMP irrakkomanda restrizzjoni tal-indikazzjoni kif xieraq.
- Il-Kumitat irrakkomanda wkoll li l-proporzjon ta' dexrazoxane għal doxorubicin għandu jitnaqqas biex jitqiesu kif dovut ir-riskji osservati għas-saħħa, inkluż il-majelosoppresjoni;
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-użu ta' dexrazoxane fit-tfal u l-adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena huwa assoċjat ma' tumuri malinni sekondarji primarji u għalhekk għandu jiġi kontra-indikat;
- Il-Kumitat irrakkomanda kundizzjonijiet tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż komunikazzjoni diretta minn professjonista tal-kura tas-saħħa, it-tnaqqis taċ-ċiklu ta' sottomissjoni tal-PSUR għal sottomissjoni annwali u l-monitoraġġ tal-effikaċja tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju permezz ta' studju dwar l-użu tal-medicina.

is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom dexrazoxane (ara Anness I), li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti f'Anness III. Is-CHMP jirrakkomanda wkoll kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif stabbiliti fl-Anness IV.