

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich dexrazoxán (pozri prílohu I)

Dexrazoxán je v Európe povolený na základe postupu vzájomného uznávania, centralizovaných a vnútroštátnych postupov na prevenciu kardiotoxicity vyvolanej antracyklínmi (doxorubicín alebo epirubicín).

Počas hodnotenia správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) vznikli výhrady týkajúce sa zvýšeného rizika sekundárnych malígnych neoplaziem (SMN), najmä akútnej myelogennej leukémie (AML)/myelodysplastického syndrómu (MDS) a solídnych tumorov u pediatrických pacientov, ktoré sa pozorovali v štúdiách uvedených v literatúre. U pediatrických pacientov sa pozorovalo aj zvýšené riziko myelosupresie a infekcie. Vznikli aj výhrady týkajúce sa potenciálneho karcinogénneho/leukemogénneho rizika dexrazoxánu, ktorý je známym cytotoxickým liekom s inhibičným účinkom topoizomerázy II. K výhradám prispela skutočnosť, že klinické skúšanie, v ktorom sa skúmal razoxán (racemická zmes S(+)-dexrazoxánu a R(-)-levrazoxánu) bolo pozastavené v dôsledku výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s AML.

Účinnosť dexrazoxánu pri prevencii kardiotoxicity v dôsledku antracyklínov je podporená dostupnými údajmi z klinického skúšania. Väčšina štúdií u dospelých sa uskutočnila u pacientok s karcinómom prsníka. Tri otvorené randomizované štúdie, ktoré sa uskutočnili v EÚ a v USA, a dve štúdie kontrolované placebom, ktoré sa uskutočnili v USA, preukázali, že dexrazoxén výrazne znižuje výskyt srdcových udalostí (najmä zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory – LVEF) v prípade pacientok s karcinómom prsníka liečených doxorubicínom. Subanalýza týchto štúdií preukázala aj výrazné zníženie udalostí kongestívneho zlyhávania srdca (CHF) a zníženie závažnosti udalostí CHF. V klinických skúškach sa tiež skúmala úloha dexrazoxánu pri prevencii kardiotoxicity vyvolanej epirubicínom, pričom bolo hlásené zníženie výskytu srdcových udalostí (najmä zníženie LVEF) v prípade pacientov liečených dexrazoxánom a epirubicínom v porovnaní so samotným epirubicínom.

Dexrazoxán je indikovaný v kombinácii s antracyklínovou chemoterapiou a k chemoterapii sa môže pridať riziko myelosupresívnych účinkov, čím sa zvyšuje riziko vzniku závažných infekcií. Okrem závažných infekcií patrí k ďalším dôležitým potenciálnym rizikám týkajúcim sa bezpečnosti vyšší výskyt úmrtí pozorovaných v niektorých štúdiách v prípade skupín liečených dexrazoxánom a chemoterapiou v porovnaní so skupinami liečenými samotnou chemoterapiou, ako aj dôkaz možného narušenia účinnosti antracyklínov. AML sa pozorovala aj ako menej často hlásená nežiaduca reakcia.

Výbor CHMP na základe konzultácie s vedeckou poradnou skupinou (SAG) pre onkológiu súhlasil, že terapeutická indikácia by sa mala obmedziť na dospelé pacientky s karcinómom prsníka, ktoré v prípade potreby ďalšej antracyklínovej liečby už dostali kumulatívnu dávku doxorubicínu 300 mg/m² alebo kumulatívnu dávku epirubicínu 540 mg/m². Výbor CHMP tiež odporučil, aby sa dexrazoxán nepoužíval v kombinácii s adjuvantnou terapiou karcinómu prsníka alebo liečebnou chemoterapiou. Vzhľadom na zistené riziká – vrátane myelosupresie a nadmernej skorej mortality – hlásené v štúdiách kontrolovaných placebom, ktoré sa uskutočnili v USA a v ktorých sa použil dexrazoxán a doxorubicín v dávkovom pomere 20 : 1, výbor CHMP vyslovil predpoklad, že zníženie dávky dexrazoxánu by mohlo mať priaznivý vplyv v súvislosti s problémami bezpečnosti týkajúcimi sa dávkovania. Rovnaký názor zastávala aj skupina SAG pre onkológiu a výbor CHMP preto odporučil, aby sa pomer dexrazoxánu a doxorubicínu znížil z 20 : 1 na 10 : 1. Dávkový pomer dexrazoxánu a epirubicínu ostal nezmenený, teda 10 : 1.

Pokiaľ ide o použitie dexrazoxánu u pediatrických pacientov, výbor CHMP považoval dostupné údaje o účinnosti dexrazoxánu za veľmi obmedzené, keďže je dostupná len jedna randomizovaná štúdia s primerane početnou vzorkou, v ktorej sa použil troponín T ako náhradný parameter. Napriek tomu, že podľa úvodného hlásenia sa pozoroval výrazný účinok na hladiny troponínu T, podľa aktualizovanej analýzy sa nepreukázal klinický prínos po priemernom období sledovania 5 rokov. Dve rozsiahle randomizované otvorené štúdie skúmajúce Hodgkinovu chorobu v prípade detí a akútnu lymfoblastickú leukémiu (ALL) hlásili trojnásobné zvýšenie výskytu sekundárnych malignít (najmä AML a MDS) u pacientov liečených dexrazoxánom v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. V štúdií skúmajúcej pediatrických pacientov s Hodgkinovou chorobou bolo tiež v porovnaní

s kontrolnou skupinou pacientov hlásené významne zvýšené riziko iných toxicít, ktoré zahŕňali neutropéniu 4. stupňa, trombocytopéniu 3./4. stupňa, sepsu 3./4. stupňa a pľúcnu toxicitu 3./4. stupňa. Zaznamenal sa aj signál zvýšeného rizika solídnych tumorov. Na základe obmedzených údajov o účinnosti v prípade tejto skupiny pacientov a zistených výhrad týkajúcich sa bezpečnosti výbor odporučil, aby použitie lieku v prípade detí a dospievajúcich do 18 rokov bolo kontraindikované.

Výbor CHMP konštatoval, že zdravotníckym odborníkom by sa mal zaslať list v rámci priamej komunikácie, aby boli adekvátne informovaní o odporúčaných zmenách. V rámci ďalších opatrení na minimalizovanie rizika sa skráti cyklus podávania správ PSUR na ročné podávanie správ a prostredníctvom štúdie o požívaní lieku sa uskutoční sledovanie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizika.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor vzal do úvahy postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce dexrazoxán,
- výbor vzal do úvahy aj všetky dostupné údaje vrátane odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh a záver skupiny SAG pre onkológiu,
- výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika dexrazoxánu na prevenciu kardiotoxicity vyvolanej antracyklínmi (doxorubicín a epirubicín) je priaznivý v prípade dospelých pacientok s karcinómom prsníka v pokročilom a/alebo metastatickom štádiu, ktoré už dostali minimálnu kumulatívnu dávku antracyklínov; výbor CHMP preto odporučil, aby sa na základe toho obmedzila indikácia,
- výbor tiež odporučil, aby sa znížil pomer dexrazoxánu voči doxorubicínu vzhľadom na zistené riziká týkajúce sa bezpečnosti vrátane myelosupresie,
- výbor konštatoval, že použitie dexrazoxánu u detí a dospievajúcich do 18 rokov je spojené so sekundárnymi malignitami, preto by sa malo kontraindikovať,
- výbor odporučil podmienky v súvislosti s povolením na uvedenie na trh vrátane priameho oznámenia zdravotníckym odborníkom, skrátenia cyklu predkladania správ PSUR na ročné predkladanie správ a sledovania účinnosti opatrení na minimalizovanie rizika prostredníctvom štúdie využitia lieku.

Výbor CHMP odporúča zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dexrazoxán (pozri prílohu I), ktorá sa uvedie v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov v prílohe III. Výbor CHMP tiež odporúča podmienky v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh stanovené v prílohe IV.