

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Etoposidifosfaatti-injektio toimitetaan kylmäkuivattuna kuiva-aineena, joka on tarkoitettu valmistettavaksi käyttövalmiiksi ja/tai laimennettavaksi sopivalla parenteraalisella vehikkelillä ennen laskimonsisäistä antoa. Saatavana ovat seuraavat vahvuudet: 114 mg etoposidifosfaattia (vastaa 100 mg:aa etoposidia) sisältävä steriili kerta-annosampulli ja 1 140 mg etoposidifosfaattia (vastaa 1 000 mg etoposidia) sisältävä sairaala-apteekkeihin tarkoitettu suurpakkausampulli (vain Saksassa).

Etopophos sisältää etoposidifosfaattia. Se on etoposidin esiaste, joka muuttuu kehossa nopeasti etoposidiksi. Etoposidi on podofyllotoksiinin puolisynteettinen johdos. Se aiheuttaa DNA:n kaksoisrihmakatkoksia DNA-topoisomeraasi II:n kanssa tai vapaiden radikaalien muodostumisen tuloksena. Etoposidia käytetään erilaisten neoplastisten sairauksien hoitoon. Se hyväksyttiin Euroopassa ensimmäisen kerran Ruotsissa 12. huhtikuuta 1996. Tällä hetkellä Etopophos on hyväksytty seuraavissa valtioissa: DE, FR, SE ja UK.

Etopophos ja muut kaupanimet lisättiin CMDh:n laatimaan luetteloon niistä valmisteista, joiden valmisteyhteenvedot on yhtenäistettävä direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Koska jäsenvaltioiden tekemät päätökset edellä mainitun valmisteen hyväksynnästä ovat erilaisia, Euroopan komissio ilmoitti 14. lokakuuta 2015 lääkevalmistekomitealle / Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamisesta Etopophosin ja muiden kaupanimien osalta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmistetietojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja siten yhtenäistää valmistetiedot Euroopan unionissa.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Tarkistetut käyttöaiheet valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 ovat seuraavat:

- Kivessyöpä: ensimmäistä kertaa hoidettava, uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kivessyöpä
- Pienisolainen keuhkosityöpä
- Hodgkinin lymfooma
- Non-Hodgkin-lymfooma
- Akuutti myeloinen leukemia
- Gestationaaliset trofoblastikasvaimet
- Munasarjasyöpä: muu kuin epiteliaalinen munasarjasyöpä sekä platinaresistentti tai hoitoon vastaamaton epiteliaalinen munasarjasyöpä

Lapsipotilaille hyväksyttiin seuraavat käyttöaiheet:

- Hodgkinin lymfooma
- Non-Hodgkin-lymfooma
- Akuutti myeloinen leukemia

Annostuksen osalta valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 annokset yhtenäistettiin kaikissa käyttöaiheissa ja potilasryhmissä (sekä aikuisten että lasten osalta).

Aikuispotilaille suositeltu annos on 50–100 mg/m² päivässä hoitajakson päivinä 1–5 nykyisten kliinistä käytäntöä koskevien ohjeiden mukaisesti. Kun valmistetta annetaan kolmena päivänä (esimerkiksi päivinä 1, 3 ja 5), yleisimmin käytetty päivittäinen annos voi kuitenkin olla joko 100 tai 120 mg/m² kolmen tai neljän viikon välein muiden hoidettavassa sairaudessa käytettävien lääkkeiden kanssa.

Lapsipotilailla, joilla on diagnosoitu Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma tai akuutti myeloinen leukemia, lääkevalmistekomitea suosittelee annostukseksi 75–150 mg/m² päivässä kahden tai viiden päivän ajan muiden antineoplastisten lääkeaineiden kanssa. Tätä tukevat tärkeimpien kansainvälisten ryhmien (mm. Saksan pediatrian onkologian, hematologian ja Hodgkinin tautia käsittelevän yhdistyksen, lasten syöpäryhmän ja Euroopan syöväntutkimus- ja hoitojärjestön lasten leukemiaa käsittelevän ryhmän) tekemät tutkimukset. Lapsipotilaiden käyttöaiheissa hoito-ohjelma ja annostus on kuitenkin määritettävä paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta lääkevalmistekomitea ei antanut suositusta annoksen pienentämisestä, kun kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min. Tätä näkemystä tukee saatavilla oleva kirjallisuus^{[1][2][3][4][5]}. Silloin, kun kreatiniinipuhdistuma munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on 15–50 ml/min, annosta on suositeltavaa pienentää 25 prosentilla. Myyntiluvan haltija harkitsi myös annoksen pienentämistä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15ml/min). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min ja joita hoidetaan dialyysillä, koskevissa kirjallisuustiedoissa suositellaan painokkaasti, että näillä potilailla annosta on pienennettävä tätäkin enemmän Inouen ja muiden tekemän katsauksen mukaan (2004)^[6]. Tämä on otettu huomioon lisäämällä varoitus valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2.

Yliherkkyys on lisätty vasta-aiheeksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3 valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaisesti. Koska immunosuppressio on hyvin yleinen etoposidin haittavaikutus, eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käyttö on lisätty vasta-aiheeksi. Myös tämä on valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaista. Vasta-aiheeksi on lisätty myös imetys. Sen yhteydessä on viitattu valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6, jossa käsitellään imetystä tarkemmin.

Seuraavat varoitukset ja käyttöä koskevat varoimet on yhtenäistetty kohdassa 4.4, johon ne oli jo lisätty joissakin tai useimmissa kansallisissa valmisteyhteenvedoissa: myelosuppressio, sekundaarileukemia, yliherkkyys, injektiokohdan reaktio, seerumin pieni albumiinipitoisuus, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, tuumorilyysioireyhtymä ja mutageenisuuden mahdollisuus.

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 ne yhteisvaikutukset, jotka oli dokumentoitu suurimmassa osassa kansallisia valmisteyhteenvetoja, on säilytetty yhtenäistetyssä tekstissä.

Hedelmällisyyden, raskauden ja imetyksen osalta valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6 lisättiin hedelmällisessä iässä oleville naisille tarkoitettua tietoa ehkäisyn tarpeesta sekä miehillä että naisilla. Raskautta koskeva kohta on muutettu asiaa koskevien ohjeiden^[7] mukaiseksi. Imetyksen osalta kohtaan on lisätty tietoa siitä, että etoposidi erittyy äidinmaitoon (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Koska imettävät naiset voivat antaa lapsilleen äidinmaidon sijasta maitotuotteita, tekstiä on muutettu vastaavasti. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä. Sen vuoksi tähän kohtaan on lisätty maininta sperman tallettamisesta.

Valmisteyhteenvedon muihin kohtiin tehtiin vain pieniä muutoksia. Valmisteyhteenvetoon tehdyt muutokset otettiin johdonmukaisesti huomioon myyntipäällysmarkkinöissä, mutta useimmat kohdat

¹ Kreusser W., Herrmann R., Tschope W., et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982; 33: 223–238.

² Arbusk S.G., Douglass H.O., Crom W.R. et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690–1695.

³ Toffoli G., Corona G., Basso B. et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinetics* 2004; 43 (7): 441–446.

⁴ Kintzel P.E., Dorr R.T. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995; 21: 33–64.

⁵ Fissell W.H., IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, Chapter 15, s. 251–269.

⁶ Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004).

⁷ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

jätettiin täytettäväksi kansallisesti. Ne valmisteyhteenvetoon tehdyt muutokset, jotka ovat oleellisia myös käyttäjälle, on lisätty pakkausselosteeseen, ja lääkevalmistekomitea on hyväksynyt ne.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Menettelyn kohteena oli valmistetietojen yhtenäistäminen.
- Myyntiluvan haltijan ehdottamia valmistetietoja on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta.
- Komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea tarkasteli eroja, jotka todettiin Etopophosin ja valmisteen muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa, sekä valmistetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea hyväksyi Etopophosin ja valmisteen muiden kauppanimien yhdenmukaiset valmistetiedot.

Lääkevalmistekomitea suositteli Etopophosin ja valmisteen muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen muuttamista. Niitä koskevat valmistetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Etopophosin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.