

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Vepesid obsahuje etoposid, polosyntetický derivát podofylotoxinu, který narušuje dvouvláknovou DNA prostřednictvím interakce s DNA topoizomerázou II nebo tvorbou volných radikálů. Je k dispozici ve formě 50mg a 100mg tobolek pro perorální použití. Etoposid se používá k léčbě různých nádorových onemocnění. První evropská registrace byla udělena dne 29. května 1981 v NL. Přípravek Vepesid byl následně schválen v AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI a UK.

Přípravek Vepesid a související názvy byl zařazen do seznamu přípravků pro harmonizaci souhrnu údajů o přípravku, který vypracoval výbor CMDh v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES.

Vzhledem k tomu, že členské státy přijaly ohledně registrace výše uvedených přípravků rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomila Evropská komise dne 14. října 2015 výbor CHMP / Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předložení záležitosti přípravku Vepesid a souvisejících názvů k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými informacemi o přípravku, a tak v rámci EU sjednotit různé informace o přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Zrevidovanými indikacemi v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku jsou:

- Recidivující nebo refrakterní karcinom varlat
- Malobuněčný karcinom plic
- Hodgkinův lymfom
- Non-Hodgkinův lymfom
- Akutní myeloidní leukémie
- Karcinom vaječníků: non-epiteliální ovariální karcinom a ovariální karcinom rezistentní na platinu / refrakterní epitheliální ovariální karcinom

Pokud jde o dávkování, všech 17 souhrnů údajů o přípravku v bodě 4.2 uvádí, že perorální dávka tobolek etoposidu je založena na doporučené intravenózní dávce (i.v.), a zmiňuje, že při předepisování přípravku je nutné zohlednit biologickou dostupnost, protože se u jednotlivých pacientů liší. Oddíl týkající se dávkování u dospělých obsahuje podrobnosti o monoterapii, kombinované léčbě, alternativním režimu dávkování a úpravách dávkování u nízkého počtu neutrofilů. Bezpečnost a účinnost přípravku Vepesid a souvisejících názvů u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.

Na základě údajů o biologické dostupnosti ^[1] ^[2] je doporučená perorální dávka 100 až 200 mg/m²/den podávaná 1.–5. den v rámci 21denního nebo 28denního cyklu nebo 200 mg/m²/den podávaná po dobu tří dnů (nejčastěji 1.–3. den nebo 1., 3. a 5. den) v rámci 21denního nebo 28denního cyklu.

Dostupné údaje o účinnosti etoposidu v různých indikacích jsou z velké části založeny na studiích, ve kterých byl etoposid podáván intravenózně. Bylo zjištěno, že při perorálním podání je variabilita expozice u pacientů (tj. mezi cykly) značně vyšší než po intravenózním podání. Variační koeficient je přibližně 30 % pro perorální podání oproti 10 % pro intravenózní podání (variabilita mezi pacienty je podobná po intravenózním nebo perorálním podání, tj. 30–40 %).

Zvýšená variabilita expozice u pacientů může vést k větší variabilitě vztahu mezi dávkou a odpovědí, což s každým dalším cyklem zvyšuje variabilitu citlivosti u pacientů vůči toxicitě

¹ Hande KR, Krozely MG, Greco FA et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993;11:374-377

² Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al. Cancer 1999;67:231-244.

v souvislosti s léčbou a potenciálně u některých pacientů ovlivňuje celkovou účinnost léčby. Z tohoto důvodu je velmi důležité, aby přínosy perorálního podání byly pečlivě zváženy vzhledem k nevýhodám ve smyslu vyšší variability mezi pacienty v expozici po perorálním podání, která by měla být individuálně vyhodnocena. To je obzvláště důležité, pokud jsou pacienti léčeni v rámci terapeutického režimu (např. pro karcinom varlat). Z tohoto důvodu se výbor CHMP rozhodl zahrnout další informace do bodů 4.2 a 4.4 s cílem informovat lékaře o možných nevýhodách perorálního a intravenózního podání etoposidu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se výbor CHMP rozhodl nedoporučit snížení dávky, jestliže je clearance kreatininu > 50 ml/min, což je podpořeno dostupnou literaturou^{[3][4][5][6][7]}. Při poruše funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) 15–50 ml/min) se doporučuje snížení dávky o 25 %. Držitel rozhodnutí o registraci také projednával snížení dávky u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (CrCl < 15 ml/min). Údaje v literatuře u pacientů s CrCl méně než 15 ml/min a na dialýze silně naznačují, že u těchto pacientů je potřeba další snížení dávky, jak vyplývá z posudku Inoue a kol. (2004)^[8]. Tato skutečnost byla zohledněna v upozornění v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku.

V souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku bylo odsouhlaseno, že do bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku se jako kontraindikace přidají přecitlivělost a souběžné podání živých vakcín. Imunosuprese je častým nežádoucím účinkem etoposidu zejména při souběžném podání živých vakcín a v souhrnu údajů o přípravku je uvedena jako velmi častá. Kojení bylo zařazeno jako kontraindikace vzhledem k tomu, že kojící ženy mohou pro účely výživy dítěte nahradit kojení mléčnými výrobky.

V bodě 4.4 byla harmonizována následující zvláštní upozornění a opatření pro použití, která byla již součástí některých nebo většiny vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku: variabilita mezi pacienty, myelosuprese, sekundární leukémie, přecitlivělost, reakce v místě vpichu, nízký sérový albumin, porucha funkce ledvin a jater, syndrom nádorového rozpadu a mutagenní potenciál.

V bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku byly v harmonizovaném textu ponechány interakce, které byly zdokumentovány ve většině současných vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku.

S ohledem na fertilitu, těhotenství a kojení byly do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku zahrnuty informace určené ženám ve fertilním věku týkající se antikoncepce u mužů a žen. Bod týkající se těhotenství byl revidován v souladu s příslušnými pokyny^[9]. Pokud jde o kojení, etoposid se vylučuje do mléka (Léčivé přípravky a mateřské mléko: Thomas W. Hale), a kojení bylo přidáno jako kontraindikace. Text týkající se kojení byl odpovídajícím způsobem upraven. Výbor CHMP také poznamenal, že etoposid může snížit fertilitu u mužů. Do tohoto bodu byl zařazen text týkající se možnosti konzervace spermatu.

Do zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty drobné změny. V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni. Změny v souhrnu údajů

³ Kreusser W., Herrmann R., Tschöpe W., a kol. Nephrological complications of cancer therapy (Nefrologické komplikace protinádorové léčby). *Contr Nephrol.* 1982; 33: 223–238.

⁴ Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4(11): 1690-1695.

⁵ Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

⁶ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug reanal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995;21:33-64.

⁷ Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, Chapter 15, pp.251-269.

⁸ 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)].

⁹ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

o přípravku týkající se přímo uživatele byly rovněž zohledněny v příbalové informaci a schváleny výborem CHMP.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sdělení pro přípravek Vepesid a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Vepesid a související názvy.

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Vepesid a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Vepesid a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.