

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Veresid περιέχει ετοποσίδη, ένα ημισυνθετικό παράγωγο της ποδοφυλλοτοξίνης, που διασπά τη διπλή αλυσίδα DNA μέσω αλληλεπίδρασης με την DNA-τοποϊσομεράση II ή μέσω του σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Το Veresid διατίθεται υπό μορφή καψακίων των 50 mg και 100 mg για από του στόματος χρήση. Η ετοποσίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασματικών νόσων. Η πρώτη έγκριση στην Ευρώπη δόθηκε στις Κάτω Χώρες (NL) στις 29 Μαΐου 1981. Το προϊόν εγκρίθηκε ακολούθως σε AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI και UK.

Το Veresid και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του συμπεριελήφθησαν στον κατάλογο προϊόντων που προορίζονται για εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), ο οποίος καταρτίστηκε από τη CMDh, σύμφωνα με το άρθρο 30, παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK.

Λόγω των αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στις 14 Οκτωβρίου 2015 στην CHMP/στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την κίνηση διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, για το Veresid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Οι αναθεωρημένες ενδείξεις της παραγράφου 4.1 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) είναι:

- Υποτροπιάζων ή ανθιστάμενος καρκίνος των όρχεων
- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Λέμφωμα Hodgkin
- Λέμφωμα μη Hodgkin
- Οξεία μυελογενής λευχαιμία
- Καρκίνος των ωοθηκών: μη επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών και ανθεκτικός στην πλατίνα/ανθιστάμενος επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών

Όσον αφορά τη δοσολογία, και οι 17 ΠΧΠ αναφέρουν στην παράγραφο 4.2 ότι η από του στόματος χορηγούμενη δόση των καψακίων ετοποσίδης βασίζεται στη συνιστώμενη ενδοφλέβια (IV) δόση και αναφέρουν την ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη η βιοδιαθεσιμότητα κατά τη συνταγογράφηση, καθώς ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Η παράγραφος για τη δοσολογία ενηλίκων περιέχει λεπτομέρειες σχετικές με τη μονοθεραπεία και τη συνδυασμένη θεραπεία, ένα εναλλακτικό δοσολογικό πρόγραμμα, καθώς και δοσολογικές προσαρμογές για περιπτώσεις ουδετεροπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Veresid και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Βάσει δεδομένων που αφορούν τη βιοδιαθεσιμότητα^{[1][2]}, η συνιστώμενη από του στόματος χορηγούμενη δόση είναι 100 έως 200 mg/m²/ημέρα την ημέρα 1-5 σε κύκλο 21 ή 28 ημερών, ή 200 mg/m²/ημέρα για τρεις ημέρες (συχνότερα τις ημέρες 1-3 ή τις ημέρες 1, 3 και 5) σε κύκλο 21 ή 28 ημερών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ετοποσίδης στις διαφορετικές ενδείξεις βασίζονται ως επί το πλείστον σε μελέτες στις οποίες η χρήση της ετοποσίδης ήταν ενδοφλέβια. Έχει καταδειχθεί ότι με την από του στόματος χορήγηση, η μεταβλητότητα στην έκθεση στον ίδιο ασθενή

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.

(within-patient) (δηλ. μεταξύ κύκλων) είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη μεταβλητότητα έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο συντελεστής μεταβλητότητας είναι περίπου 30% για την από του στόματος χορήγηση έναντι 10% για την ενδοφλέβια χορήγηση [η μεταξύ των ασθενών (between-patient) μεταβλητότητα είναι παρόμοια μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση, δηλ. 30-40%].

Η αυξημένη μεταβλητότητα στην έκθεση στον ίδιο ασθενή (within-patient) μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μεταβλητότητα στη σχέση δόσης-απόκρισης, δηλ. να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ευαισθησίας του ασθενούς στην εμφάνιση σχετιζόμενης με τη θεραπεία τοξικότητας από κύκλο σε κύκλο και, δυνητικά, να επηρεάσει τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, είναι ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική στάθμιση των πλεονεκτημάτων της από του στόματος οδού χορήγησης έναντι των μειονεκτημάτων της μεγαλύτερης μεταβλητότητας της έκθεσης στον ίδιο ασθενή (within-patient) μετά την από του στόματος χορήγηση και θα πρέπει να εκτιμάται σε ατομική βάση. Αυτό έχει μεγάλη σημασία ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με στόχο την ίαση (π.χ. σε καρκίνο των όρχεων). Για τον λόγο αυτό, η CHMP συμφώνησε να συμπεριλάβει επιπλέον πληροφορίες στις παραγράφους 4.2 και 4.4, προκειμένου να ενημερώσει τους γιατρούς για τα δυνητικά μειονεκτήματα της από του στόματος χορήγησης έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης της ετοποσίδης.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η CHMP συμφώνησε να μην συστήσει μείωση της δόσης όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι $> 50 \text{ mL/min}$, όπως υποστηρίζεται από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία^{[3][4][5][6][7]}. Σε νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) $15\text{-}5 \text{ mL/min}$], συνιστάται μείωση της δόσης κατά 25%. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) συζήτησε επίσης τη μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$). Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Inoue κ.ά. (2004)^[8], τα βιβλιογραφικά δεδομένα για ασθενείς με CrCl χαμηλότερη από 15 mL/min και υπό αιμοκάθαρση υποδεικνύουν με έμφαση ότι σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης. Αυτό αναφέρεται σε μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.

Στην παράγραφο 4.3 των αντενδείξεων της ΠΧΠ, συμφωνήθηκε η συμπερίληψη της υπερευαισθησίας και της ταυτόχρονης χρήσης ζώντων εμβολίων, καθώς αυτή συμφωνεί με τις κατευθυντήριες γραμμές περί ΠΧΠ. Συγκεκριμένα, για την ταυτόχρονη χορήγηση των ζώντων εμβολίων, η ανοσοκαταστολή αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ετοποσίδης, η οποία αναφέρεται ως πολύ συχνή στην ΠΧΠ. Η γαλουχία έχει συμπεριληφθεί ως αντένδειξη, καθώς οι θηλάζουσες γυναίκες θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τον θηλασμό με γαλακτοκομικά προϊόντα για τη διατροφή των παιδιών τους.

Οι παρακάτω ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση εναρμονίστηκαν στην παράγραφο 4.4, όπου είχαν ήδη συμπεριληφθεί σε ορισμένες ή στις περισσότερες εθνικές ΠΧΠ: διακύμανση στον ίδιο ασθενή (within-patient), μυελοκαταστολή, δευτεροπαθής λευχαιμία, υπερευαισθησία, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, χαμηλή λευκωματίνη ορού, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, σύνδρομο λύσης του όγκου και μεταλλαξιογόνο δυναμικό.

Στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ, οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στην πλειονότητα των ισχυόντων εθνικών ΠΧΠ έχουν διατηρηθεί στο εναρμονισμένο κείμενο.

³ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982;33:223-238.

⁴ Arbus 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 renal 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)].

Όσον αφορά την παράγραφο 4.6 της ΠΧΠ για τη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία, συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες που απευθύνονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και αφορούν την αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες. Η παράγραφος για την κύηση αναθεωρήθηκε σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή^[9]. Όσον αφορά τη γαλουχία, η ετοποσίδη απεκκρίνεται στο γάλα (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). και συμπεριλήφθηκε ως αντένδειξη. Το κείμενο για τον θηλασμό τροποποιήθηκε αναλόγως. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η ετοποσίδη ενδέχεται να μειώσει την ανδρική γονιμότητα. Σε αυτήν την παράγραφο συμπεριλήφθηκε ένα κείμενο για την εξέταση του ενδεχομένου συντήρησης του σπέρματος.

Στις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ συμπεριλήφθηκαν επουσιώδεις αλλαγές. Οι αλλαγές που προστέθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση, ανάλογα με την περίπτωση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, στις περιπτώσεις που αφορούσαν και τον χρήστη, αποτυπώθηκαν στο φύλλο οδηγιών χρήσης και εγκρίθηκαν από την CHMP.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος.
- Οι πληροφορίες προϊόντος που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους Επιτροπής,
- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Vepesid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος,
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Vepesid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ για το Vepesid και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι).

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Vepesid και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

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