

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Vepesid sisaldab etoposiidi, mis on podofüllotoksiini poolsünteetiline saadus, mis lagundab kaheaheelalisi DNA struktuure DNA-topoisomeraas II toimel või vabade radikaalide moodustumise kaudu. Vepesidi turustatakse 50 mg ja 100 mg suukaudsete kapslitena. Etoposiidi kasutatakse mitmesuguste neoplastiliste haiguste raviks. Euroopas kiideti toimeaine esimest korda heaks Madalmaades, 29. mail 1981. Hiljem on ravim heaks kiidetud järgmistes riikides: AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI, UK.

Vepesid ja sarnased nimetused lisati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite loetellu.

Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimi müügilubade otsuseid, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteele 14. oktoobril 2015 direktiivi 2001/83 EÜ artikli 30 kohasest esildisest Vepesidi ja sarnaste nimetuste kohta, et lahendada erinevused liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabes ja seega ühtlustada ravimiteave kõikjal Euroopa Liidus.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõtte

Muudetud näidustused ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 on järgmised:

- Taastunud või ravile raskesti alluv munandivähk
- Väikerakk-kopsuvähk
- Hodgkini lümfoom
- Mitte-Hodgkini lümfoom
- Äge müeloidleukeemia
- Munasarjavähk: mitte-epiteelne munasarjavähk ja platinarelevantne / ravile raskesti alluv epiteelne munasarjavähk

Kõigi (17) ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 („Annustamine ja manustamisviis“) märgitakse, et etoposiidi kapslite suukaudne annus põhineb soovitataval intravenoosel (IV) annusel, ning mainitakse biosaadavuse hindamise vajadust ravi määramisel, sest see on patsienditi erinev. Täiskasvanutele annustamise punktis on andmed monoterapia, kombineeritud teraapia, alternatiivse annustusskeemi ja annuste kohandamise kohta neutrofiilide väikese sisalduse korral. Vepesidi ja sarnaste nimetuste ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Biosaadavuse andmete alusel^{[1][2]} on soovitatav suukaudne annus 100...200 mg/m² ööpäevas 21- või 28-päevase tsükli 1.–5. päeval või 200 mg/m² ööpäevas 21- või 28-päevase tsükli kolmel päeval (enamasti 1.–3. päeval või 1., 3. ja 5. päeval).

Etoposiidi efektiivsuse andmed eri näidustustel põhinevad enamasti etoposiidi manustati intravenoosselt. On leitud, et suukaudsel manustamisel on kokkupuute varieeruvus samal patsiendil (eri tsüklites) märgatavalt suurem kui pärast intravenooset manustamist. Variatsioonikordaja on suukaudsel manustamisel ligikaudu 30% ja intravenoosel manustamisel 10% (patsientidevaheline varieeruvus pärast intravenooset ja suukaudset manustamist on sarnane, 30...40%).

Suurem varieeruvus samal patsiendil võib põhjustada annuse ja reaktsiooni seose suuremat varieeruvust, st suurendada eri tsüklites raviga kaasneva toksilise toime varieeruvust, ning võib mõnel patsiendil vähendada ravi üldist efektiivsust. Seepärast on äärmiselt oluline, et suukaudse

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.

manustamise eeliste kaalutlemisel arvestatakse ka sama patsiendi kokkupuute suuremat varieeruvust pärast suukaudset manustamist, mida peab hindama individuaalselt. See on eriti oluline aktiivravi korral (nt. munandivähi ravis). Seepärast nõustus inimravimite komitee lisama lõikudesse 4.2 ja 4.4 lisateabe arstidele etoposiidi suukaudse manustamise võimalikest puudustest võrreldes intravenoossega.

Inimravimite komitee nõustus, et neerupuudulikkusega patsientidele ei saa soovitada annuse vähendamist, kui kreatiniini kliirens on >50 ml/min, mida toetab olemasolev kirjandus^{[3][4][5][6][7]}. Neerupuudulikkuse puhul (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min) on soovitatav annust 25% võrra vähendada. Samuti arutas müügiloo hoidja annuse vähendamist patsientidel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (kreatiniini kliirens <15 ml/min). Kirjandusandmetest patsientide kohta, kellel on kreatiniini kliirens <15 ml/min või kes saavad dialüüsi, võib järeldada, et nende annust on vaja veelgi vähendada, nagu kirjeldatakse ülevaates Inoue *et al.* (2004)^[8]. Sellele on pööratud tähelepanu hoiatusega ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.3 („Vastunäidustused“) on lisatud ülitundlikkus ja samaaegne elusvaktsiinide manustamine, kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunistega. Eelkõige esineb samaaegse elusvaktsiinide manustamisel sageli immunosuppressiooni ja see on märgitud ravimi omaduste kokkuvõttes etoposiidi väga sageda kõrvaltoimena. Imetamine on lisatud vastunäidustusena, sest imetavad naised saavad asendada lapse toitmisel rinnapiima piimatoodetega.

Järgmised erihoiatused ja ettevaatusabinõud on ühtlustatud lõigus 4.4, kus need sisaldasid juba enne mõnes riiklikus ravimi omaduste kokkuvõttes või enamikus neist: kokkupuute varieeruvus samal patsiendil, müelosuppressioon, sekundaarne leukeemia, ülitundlikkus, süstekoha reaktsioon, seerumi väike albumiinisaldus, neeru- ja maksafunktsiooni puudulikkus, tuumorilüüsi sündroom ja mutageensuse potentsiaal.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.5 ühtlustatud tekstis on säilitatud enamikus kehtivates riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes dokumenteeritud koostoimed.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6 („Fertiilsus, rasedus ja imetamine“) lisati fertiilses eas naistele suunatud teave kontratseptsiooni kohta meestel ja naistel. Raseduse jaotis toimetati vastavalt kehtivatele suunistele^[9]. Imetamise kohta lisati teave, et etoposiid eritub rinnapiima (vt Thomas W. Hale, Medications and Mothers' Milk), ja see on lisatud vastunäidustusena. Imetamise punkti on vastavalt parandatud. Inimravimite komitee märkis ka, et etoposiid võib vähendada meeste viljakust. Lõiku lisati tekst soovitusena kaalutleda sperma säilitamist.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes tehti väikesi muudatusi. Ravimi omaduste kokkuvõtte muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistusel, kuid enamik lõike tuleb täita igas riigis eraldi. Kasutajale asjakohased ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused kajastuvad ka pakendi infolehel ja neid toetab inimravimite komitee.

³ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *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 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)].

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

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- esildise kohaldamisala oli ravimiteabe ühtlustamine,
- müügiloo hoidjate esitatud ravimiteabe hindamisel tuginedi esitatud dokumentidele ja komitees toimunud teaduslikule arutelule,
- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist,
- komitee arutas Vepesi ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatistes tuvastatud erinevusi, samuti ravimiteabe ülejäänud lõike,
- komitee vaatas läbi kõik müügiloo hoidja esitatud andmed kavandatava ravimiteabe ühtlustamise toetuseks,
- komitee leppis kokku Vepesi ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe,

soovitas inimravimite komitee muuta Vepesi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Vepesi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.