

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Vepesid sisältää etoposidia, joka on podofyllostoksiinin puolisynteettinen johdos. Se aiheuttaa DNA:n kaksoisrihmakatkoksia DNA-topoisomeraasi II:n kanssa tai vapaiden radikaalien muodostumisen tuloksena. Vepesidiä on saatavana 50 mg:n ja 100 mg:n kapseleina, jotka otetaan suun kautta. Etoposidia käytetään erilaisten neoplastisten sairauksien hoitoon. Se hyväksyttiin Euroopassa ensimmäisen kerran Alankomaissa 29. toukokuuta 1981. Sen jälkeen valmiste hyväksyttiin seuraavissa valtioissa: AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI ja UK.

Vepesid ja muut kauppanimet 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 CHMP:lle / Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamisesta Vepesidin ja muiden kauppanimien osalta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmistetietojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja siten yhtenäistää valmistetiedot Euroopan unionissa.

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Tarkistettut käyttöaiheet valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 ovat seuraavat:

- Uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kivessyöpä
- Pienisoluinen keuhkosyöpä
- Hodgkinin lymfooma
- Non-Hodgkin-lymfooma
- Akuutti myeloinen leukemia
- Munasarjasyöpä: muu kuin epiteliaalinen munasarjasyöpä sekä platinaresistentti tai hoitoon vastaamaton epiteliaalinen munasarjasyöpä

Annostuksen osalta kaikissa 17 valmisteyhteenvedossa todetaan kohdassa 4.2, että suun kautta otettava etoposidikapseliannos perustuu suositeltuun laskimonsisäiseen annokseen. Lisäksi kohdassa mainitaan, että biologinen hyötyosuus on syytä ottaa huomioon lääkettä määrättäessä, koska se vaihtelee potilaskohtaisesti. Aikuisten annostusta koskevassa kohdassa on tietoja yksilälääkehoidosta ja yhdistelmähoidosta, vaihtoehtoinen annostusohje sekä annoksen muuttamista koskevat ohjeet neutrofiilien vähäisyyden varalle. Vepesidin ja muiden kauppanimien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Biologista hyötyosuutta koskevien tietojen^{[1][2]} perusteella suositeltu suun kautta otettava annos on 100–200 mg/m² päivässä 21 tai 28 päivän hoitojakson päivinä 1–5 tai 200 mg/m² päivässä kolmena päivänä 21 tai 28 päivän hoitojakson aikana (useimmiten päivinä 1–3 tai 1, 3 ja 5).

Saatavilla olevat tiedot etoposidin tehosta eri käyttöaiheissa perustuvat suurimmaksi osaksi tutkimuksiin, joissa etoposidia annettiin laskimonsisäisesti. On havaittu, että suun kautta otettaessa potilaskohtainen vaihtelu altistumisessa (ts. hoitojaksojen välillä) on huomattavasti suurempaa kuin laskimonsisäisen annon yhteydessä. Suun kautta annon vaihtelukerroin on noin 30 prosenttia, kun taas laskimonsisäisen annon yhteydessä se on 10 prosenttia (potilaiden välinen vaihtelu on samanlaista laskimonsisäisen tai suun kautta annon yhteydessä eli 30–40 prosenttia).

¹ Hande K.R., Krozely M.G., Greco F.A. et al. Bioavailability of Low-Dose Oral Etoposide. J Clin Oncol 1993;11:374–377.

² Johnson D.H., Hainsworth J.D., Hande K.R., et al. Cancer 1999;67:231–244.

Altistumisen potilaskohtaisen vaihtelun lisääntyminen voi johtaa myös annos-vastesuhteen vaihtelun lisääntymiseen, eli potilaiden herkistyminen hoitoon liittyvälle toksisuudelle saattaa vaihdella enemmän hoitajaksosta toiseen, mikä voi vaikuttaa hoidon kokonaistehoon joillakin potilailla. Tämän vuoksi on erittäin tärkeää, että suun kautta antamisen hyötyjä punnitaan huolellisesti siihen liittyvän altistumisen potilaskohtaisen vaihtelun aiheuttamiin haittoihin nähden. Tämä on arvioitava yksilöllisesti. Erityisen oleellista tämä on silloin, kun potilaita hoidetaan parantavilla annoksilla (esimerkiksi kivessyövän yhteydessä). Tästä syystä lääkevalmistekomitea päätti, että kohtia 4.2 ja 4.4 täydennetään lisätiedoilla, joilla lääkäreille tiedotetaan etoposidin suun kautta vs. laskimonsisäiseen antamiseen liittyvistä mahdollisista haitoista.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta lääkevalmistekomitea ei antanut suositusta annoksen pienentämisestä, kun kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min. Tätä näkemystä tukee saatavilla oleva kirjallisuus^{[3][4][5][6][7]}. 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 < 15 ml/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)^[8]. Tämä on otettu huomioon lisäämällä varoitus valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3 (vasta-aiheet) on hyväksytty lisättäväksi yliherkkyys ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikainen antaminen, koska se on yhdenmukaista valmisteyhteenvedoja koskevien ohjeiden kanssa. Etenkin eläviä viruksia sisältävien rokotteiden samanaikaisen antamisen yhteydessä immunosuppressio on etoposidin yleinen sivuvaikutus, joka on merkitty hyvin yleiseksi valmisteyhteenvedossa. Myös imetys on lisätty vasta-aiheeksi, koska imettävät naiset voivat antaa lapsilleen äidinmaidon sijasta maitotuotteita.

Seuraavat varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet on yhtenäistetty kohdassa 4.4, johon ne oli jo lisätty joissakin tai useimmissa kansallisissa valmisteyhteenvedoissa: potilaskohtainen vaihtelu, 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 suurimassa osassa kansallisia valmisteyhteenvedoja, 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^[9] mukaiseksi. Etoposidi erittyy äidinmaitoon (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale), joten imetys on lisätty vasta-aiheita koskevaan kohtaan. Rintaruokintaa koskevaa tekstiä on muutettu vastaavasti. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että etoposidi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä. Sen vuoksi tähän kohtaan on lisätty maininta sperman tallettamisesta.

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

⁴ Arbuck 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.

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

⁷ 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.

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).

Valmisteyhteenvedon muihin kohtiin tehtiin vain pieniä muutoksia. Valmisteyhteenvedoon tehdyt muutokset otettiin johdonmukaisesti huomioon myyntipäälyysmerkinnöissä, mutta useimmat kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti. Ne valmisteyhteenvedoon 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 haltijoiden 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 Vepesidiä ja muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa, sekä valmistetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea hyväksyi Vepesidin ja valmisteen muiden kauppanimien yhdenmukaiset valmistetiedot.

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

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