

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Lijek Vepesid sadrži etopozid koji je polusintetički derivat podofilotoksina koji raskida dvolančanu DNK interakcijom s DNK-topoizomerazom tipa II ili stvarajući slobodne radikale. Lijek Vepesid dostupan je za peroralnu primjenu u obliku kapsula od 50 mg ili 100 mg. Etopozid se primjenjuje za liječenje raznih neoplastičnih bolesti. Prvo je put odobren u Švedskoj 29. svibnja 1981. Lijek je naknadno odobren u Austriji, Belgiji, Njemačkoj, Danskoj, Estoniji, Španjolskoj, Finskoj, Hrvatskoj, Irskoj, Italiji, Luksemburgu, Norveškoj, Rumunjskoj, Švedskoj, Sloveniji i Ujedinjenoj Kraljevini.

Lijek Vepesid i srodni lijekovi uvršteni su na popis lijekova za usklađivanje sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC), koji sastavlja Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u skladu s člankom 30. stavkom 2. Direktive 2001/83/EZ.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za ovaj proizvod, Europska je komisija 14. listopada 2015. obavijestila CHMP / Europsku agenciju za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja za lijek Vepesid i srodne lijekove u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među nacionalnim odobrenjima u pogledu informacija o lijeku, s ciljem usklađenosti tih informacija na cijelom području EU-a.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Revidirane indikacije iz dijela 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) su:

- ponovljeni ili refraktorni rak testisa
- rak pluća malih stanica
- Hodgkinov limfom
- ne-Hodgkinov limfom
- akutna mijeloična leukemija
- rak jajnika: ne-epitelijalni rak jajnika i rak jajnika otporan na platinu / refraktorni epitelijalni rak jajnika

U pogledu doziranja i načina primjene, u svih 17 sažetaka opisa svojstava lijeka u dijelu 4.2. navodi se da se peroralna doza kapsula etopozida temelji na preporučenoj intravenoznoj dozi (IV) te se napominje da prilikom propisivanja lijeka treba uzeti u obzir biološku raspoloživost s obzirom na to da se ona razlikuje od bolesnika do bolesnika. Dio koji se odnosi na doziranje kod odraslih opširnije opisuje monoterapiju, kombiniranu terapiju, alternativni raspored doziranja i prilagođeno doziranje kod niskog broja neutrofila. Sigurnost i djelotvornost lijeka Vepesid i srodnih lijekova u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Na temelju podataka o biološkoj raspoloživosti^{[1][2]}, preporučena peroralna doza je 100 do 200 mg/m²/dan od 1. do 5. dana u ciklusu trajanja od 21 ili 28 dana ili doza od 200 mg/m²/dan primijenjena kroz tri dana (najčešće 1. do 3. dana ili 1., 3. i 5. dana) u ciklusu trajanja od 21 ili 28 dana.

Dostupni podatci o djelotvornosti etopozida kod različitih indikacija većinom se temelje na ispitivanjima u kojima se etopozid primjenjivao intravenozno. Utvrđeno je da je kod peroralne primjene znatno veća intraindividualna varijabilnost izloženosti (npr. između ciklusa) nego nakon intravenozne primjene. Koeficijent varijacije je oko 30 % za peroralnu primjenu u odnosu na 10 % za intravenoznu primjenu (interindividualna varijabilnost je istovjetna nakon intravenozne ili peroralne primjene, tj. 30 do 40 %).

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

Povećana intraindividualna varijabilnost izloženosti može dovesti do veće varijabilnosti u odnosu doze i odgovora, tj. do povećane varijabilnosti u odnosu na osjetljivost bolesnika na toksičnost povezanu s liječenjem od ciklusa do ciklusa, te potencijalno utjecati na ukupnu djelotvornost liječenja kod nekih bolesnika. Iz tog razloga važno je da se prednosti peroralne primjene pažljivo odvagaju u odnosu na nedostatke veće intraindividualne varijabilnosti osjetljivosti nakon peroralne primjene koju je potrebno procijeniti na pojedinačnoj osnovi. Ovo je posebno važno kada se bolesnici liječe u bolničkom okruženju (npr. kod raka testisa). Iz tog razloga, CHMP se složio da uvrsti dodatne informacije u dijelove 4.2. i 4.4. radi obavještanja liječnika o mogućim nedostacima peroralne primjene etopozida u odnosu na njegovu intravenoznu primjenu.

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, CHMP se složio da se ne preporučuje smanjenje doze ako je klirens kreatinina > 50 mL/min što je potkrijepljeno u dostupnoj literaturi³⁾[4][5][6][7]. Kod oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 15-5 mL/min) preporučuje se smanjenje doze za 25 %. Podnositelj zahtjeva također je raspravljao o smanjenju doze za bolesnike u terminalnoj fazi bolesti bubrega (CrCl < 15 mL/min). Na temelju podataka iz literature za bolesnike s CrCl-om manjim od 15 mL/min i na dijalizi snažno se preporučuje dodatno smanjenje doze prema reviziji koju su izradili Inoue i suradnici. (2004.)^[8]. Na to se već poziva upozorenje u dijelu 4.2. SmPC-a.

Usuglašeno je dodavanje preosjetljivosti i istodobne primjene živih cjepiva u dio 4.3. SmPC-a „Kontraindikacije”, s obzirom da su u skladu sa smjernicama o SmPC-u. To se osobito odnosi na istodobnu primjenu živih cjepiva s obzirom na to da je imunosupresija uobičajena nuspojava etopozida koja se navodi kao vrlo česta u SmPC-u. Dojenje je uvršteno kao kontraindikacija s obzirom na to da dojilje mogu zamijeniti dojenje mliječnim pripravcima pri hranjenju svog djeteta.

Sljedeća posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi usklađeni su u dijelu 4.4., u koji su već bili uvršteni u nekim ili većini nacionalnih SmPC-ova: intraindividualna varijabilnost osjetljivosti, mijelosupresija, sekundarna leukemija, preosjetljivost, reakcija na mjestu primjene injekcije, niska razina serumskog albumina, oštećena funkcija bubrega i jetre, sindrom lize tumora i mutageni potencijal.

U dijelu 4.5. SmPC-a interakcije koje su zabilježene u većini postojećih nacionalnih SmPC-a zadržane su i u usklađenom tekstu.

U pogledu plodnosti, trudnoće i dojenja, u dio 4.6. SmPC-a uvrštene su informacije koje se odnose na žene u reproduktivnoj dobi u pogledu kontracepcije kod muškaraca i žena. Dio o trudnoći revidiran je u skladu s odgovarajućom smjernicom^[9]. U pogledu dojenja, etopozid se izlučuje u mlijeko (Thomas W. Hale: Lijekovi i majčino mlijeko) te je to uvršteno kao kontraindikacija. Shodno tome izmijenjen je tekst o dojenju. CHMP je također napomenuo da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca. U ovaj dio uvršten je tekst o razmatranju mogućnosti čuvanja sperme.

U ostale dijelove sažetka opisa svojstava lijeka unesene su manje izmjene. Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označavanju gdje je to bitno, međutim, sadržaj većine

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 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).

dijelova određivao se na nacionalnoj razini. Izmjene SmPC-a koje su relevantne za korisnike navedene su i u uputi o lijeku te ih je podržao CHMP.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Područje primjene upućivanja bilo je usklađivanje informacija o lijeku.
- Informacije o lijeku koje je predložio nositelj odobrenja ocijenjene su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora.
- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je u obzir uzeo utvrđene razlike u prijavi za lijek Vepesid i srodne lijekove, kao i u preostalim dijelovima informacija o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je u prilog predloženog usklađenja informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku za lijek Vepesid i srodne lijekove.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III. za lijek Vepesid i srodne lijekove (vidjeti Prilog I.).

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika za lijek Vepesid ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.