

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Vepesid etopozidot tartalmaz, amely a podofillotoxin félszintetikus származéka és a DNS-topoizomeráz II-vel történő kölcsönhatás vagy szabad gyökök termelése által szétszakítja a DNS kettős szálát. A Vepesid szájon át alkalmazandó, 50 mg-os és 100 mg-os kapszulák formájában kapható. Az etopozidot különböző daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák. Európában először Hollandiában engedélyezték 1981. május 29-én. Ezt követően a készítményt Ausztriában, Belgiumban, Németországban, Dániában, Észtországban, Spanyolországban, Finnországban, Horvátországban, Írországban, Olaszországban, Luxemburgban, Norvégiában, Romániában, Svédországban, Szlovéniában és az Egyesült Királyságban engedélyezték.

A Vepesid és kapcsolódó nevek a 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően felkerült azon készítmények CMD(h) által összeállított listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell.

Mivel a tagállamok a fent említett készítmények engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, az Európai Bizottság 2015. október 14-én értesítette a CHMP-t/Európai Gyógyszerügynökséget a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztésről a Vepesid és kapcsolódó nevek vonatkozásában, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett kísérőiratok eltéréseit, és így módon harmonizálják azokat az EU egész területén.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az alkalmazási előírás 4.1 pontjában a felülvizsgált javallatok a következők:

- Rekurrens vagy refrakter hererák
- Kissejtes tüdőrák
- Hodgkin limfóma
- Non-Hodgkin limfóma
- Akut mieloid leukémia
- Petefészek-rák: nem epiteliális petefészek-rák és platina-rezisztens/refrakter epiteliális petefészek-rák

Az adagolással kapcsolatosan mind a 17 alkalmazási előírásban az szerepel a 4.2 pontban, hogy az etopozid kapszulák orális adagja a javasolt intravénás (iv.) dózison alapul, és megemlítik annak szükségét, hogy a felírásakor vegyék figyelembe a biohasznosulást, mivel az betegenként eltérő. A felnőtteknél történő adagolásról szóló szakasz részletezi a monoterápiát, a kombinációs kezelést, egy alternatív adagolási rendet, valamint az alacsony neutrofilszámra vonatkozó dózismódosítást. A Vepesid és kapcsolódó nevek biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A biohasznosulásra vonatkozó adatok^{[1][2]} alapján a javasolt, szájon át alkalmazandó adag 100-200 mg/m²/nap a 21 vagy 28 napos ciklus 1-5. napján; illetve 200 mg/m²/nap a 21 vagy 28 napos ciklus három napján (legtöbbször az 1-3. vagy az 1., 3. és 5. napon).

Az etopozidra vonatkozóan rendelkezésre álló hatásossági adatok a különböző javallatokban legnagyobb részben olyan vizsgálatokon alapulnak, amelyekben az etopozidot intravénásan alkalmazták. Azt találták, hogy orális alkalmazás esetén a betegen belüli (vagyis a ciklusok közötti) variabilitás jelentősen nagyobb mértékű, mint az intravénás alkalmazást követően. A variációs együttható körülbelül 30% az orális alkalmazás, 10% pedig az intravénás alkalmazás esetén (a betegek közötti variabilitás hasonló az intravénás és orális alkalmazás után, azaz 30-40%).

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.

Az expozíció megnövekedett betegen belüli variabilitása nagyobb változékonyságot eredményezhet a dózis-válasz kapcsolatban, vagyis nagyobb variabilitást eredményez a betegek azon érzékenységében, hogy ciklusról ciklusra a kezeléssel összefüggő toxicitást tapasztaljanak, és egyes betegeknél potenciálisan befolyásolja a kezelés hatásosságát. Ezen okból kifolyólag kritikus fontosságú, hogy az orális alkalmazási mód előnyeit gondosan mérlegeljék az orális alkalmazást követően az expozíció nagyobb mértékű betegen belüli variabilitása által jelentett hátrányokkal szemben, amit egyéni alapon kell értékelni. Ez különösen releváns, ha a betegeket kuratív céllal kezelik (például hererák esetén). Ezért a CHMP megállapodott abban, hogy további információkat foglaljanak bele a 4.2 és 4.4 pontba, hogy tájékoztassák az orvosokat az etopozid orális alkalmazásának hátrányairól az intravénás alkalmazással szemben.

Vesekárosodott betegek esetében a CHMP egyetértett azzal, hogy ne javasoljanak dóziscsökkentést, ha a kreatinin clearance > 50 ml/min, ahogy azt a rendelkezésre álló szakirodalom is alátámasztja^{[3][4][5][6][7]}. Vesekárosodás esetén (kreatinin clearance (CrCl) 15-50 ml/min) 25%-os dóziscsökkentés javasolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja dóziscsökkentést vetett fel a végstádiumú vesebetegségben szenvedő (CrCl < 15 ml/min) betegeknél is. A kevesebb mint 15 ml/min CrCl értékű és dializált betegekre vonatkozó szakirodalmi adatok erősen arra utalnak, hogy további dóziscsökkentés szükséges ezeknél a betegeknél, ahogy Inoue et al. (2004)^[8] áttekintésében szerepel. Az alkalmazási előírás 4.2 pontjában egy figyelmeztetés utal erre.

Megegyeztek, hogy az alkalmazási előírás ellenjavallatokról szóló 4.3 pontjába beillesztik a túlérzékenységet és az élő vakcinák egyidejű alkalmazását, mivel ezek megfelelnek az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásoknak. Nevezetesen az élő vakcinák egyidejű alkalmazásával kapcsolatosan az immunszuppresszió az etopozid gyakori mellékhatása, és nagyon gyakoriként sorolják fel az alkalmazási előírásban. A szoptatást ellenjavallatként jegyezték fel, mivel a szoptató nők a szoptatást felválthatják tejtermékekre a gyermekük táplálása érdekében.

A 4.4 pontban harmonizálták az alábbi különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket, ahol azok már szerepeltek egyes vagy a legtöbb nemzeti alkalmazási előírásokban: betegen belüli variabilitás, mieloszuppresszió, szekunder leukémia, túlérzékenység, reakciók az injekció beadási helyén, alacsony szérumszint, károsodott vese- és májfunkció, tumor lízis szindróma és mutagén potenciál.

Az alkalmazási előírás 4.5 pontjában a jelenlegi nemzeti alkalmazási előírások többségében dokumentált gyógyszer-kölcsönhatásokat megtartották a harmonizált szövegben.

A termékenységre, terhességre és szoptatásra vonatkozóan az alkalmazási előírás 4.6 pontjában egy tájékoztatást illesztettek be a fogamzóképes korú nők számára a férfiak és nők fogamzásgátlásával kapcsolatosan. A terhességről szóló szakaszt átdolgozták a vonatkozó iránymutatásnak^[9] megfelelően. A szoptatással kapcsolatosan, az etopozid bejut az anyatejbe (Gyógyszerek és az anyatej: Thomas W. Hale), és azt ellenjavallatként illesztették be. A szoptatásra vonatkozó szöveget ennek megfelelően módosították. A CHMP megállapította továbbá,

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).

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

hogyan az etopozid csökkentheti a férfi termékenységet. A spermamegőrzés megfontolásáról szóló szöveget illesztették be ebbe a pontba.

Az alkalmazási előírás további pontjaiban kismértékű módosításokat végeztek. Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átvitték a címkeszövegre, ahol szükséges volt, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg. Az alkalmazási előírás változtatásait, ahol azok relevánsak a felhasználó számára, tükrözték a betegájékoztatóban is, és a CHMP elfogadta azokat.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A betérjesztés a kísérőiratok harmonizációjára terjedt ki.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt kísérőiratok a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre kerültek.
- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Vepesid és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint a kísérőiratok egyéb pontjait.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság megegyezett a Vepesid-re és kapcsolódó nevekre vonatkozó, harmonizált terméktájékoztatót illetően.

A CHMP javasolta a Vepesid és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó kísérőiratok a III. mellékletben szerepelnek.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Vepesid és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.