

II priedas

Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Vepesid sudėtyje yra etopozido – pusiau sintetinio podofilotoksino darinio, kuris nutraukia dviejų gijų DNR sąveikaudamas su DNR topoizomerase II arba suformuodamas laisvuosius radikalus. Vepesid tiekiamas 50 ir 100 mg geriamųjų kapsulių forma. Etopozidu gydomos įvairios neoplastinės ligos. Pirmąkart Europoje šis vaistas įregistruotas Nyderlanduose 1981 m. gegužės 29 d. Vėliau šis preparatas įregistruotas Austrijoje, Belgijoje, Vokietijoje, Danijoje, Estijoje, Ispanijoje, Suomijoje, Vengrijoje, Airijoje, Italijoje, Liuksemburge, Norvegijoje, Rumunijoje, Švedijoje, Slovėnijoje ir JK.

Vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Vepesid ir susiję pavadinimai buvo įtraukti į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) sudarytą preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką reikia suderinti, sąrašą.

Todėl, atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl minėto preparato registravimo, 2015 m. spalio 14 d. Europos Komisija Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP)(Europos vaistų agentūrai) pranešė apie kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl Vepesid ir susijusių pavadinimų, kuriuo siekiama pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumus ir taip suderinti šiuos informacinius dokumentus visoje ES.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje nurodytos peržiūrėtos indikacijos:

- atsinaujinęs arba refrakterinis sėklidžių vėžys;
- smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys;
- Hodžkino limfoma;
- ne Hodžkino limfoma;
- ūminė mieloidinė leukemija;
- kiaušidžių vėžys: neepitelinis kiaušidžių vėžys ir gydymui platinos preparatais atsparus (refrakterinis) epitelinis kiaušidžių vėžys.

Kalbant apie dozavimą, visų 17-os preparato charakteristikų santraukų 4.2 skyriuje teigiama, kad geriamoji etopozido kapsulių dozė pagrįsta rekomenduojama intravenine doze, ir nurodyta, kad išrašant vaistą, reikia atsižvelgti į biologinį įsisavinamumą, kadangi kiekvieno paciento atveju jis skiriasi. Skyriuje apie vaisto dozavimą suaugusiems pateikiami išsamūs duomenys apie monoterapiją, sudėtinę terapiją, alternatyvų dozavimo grafiką ir dozės koregavimą esant sumažėjusiam neutrofilų skaičiui. Vepesid ir susijusių pavadinimų saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Remiantis biologinio įsisavinamumo duomenimis^{[1][2]}, rekomenduojama geriamoji dozė yra 100–200 mg/m² per parą 1-5-ą 21 arba 28 dienų ciklo dieną arba 200 mg/m² per parą, vaistą vartojant tris dienas (dažniausiai 1–3-ią dieną arba 1-ą, 3-ią ir 5-ą 21 arba 28 dienų ciklo dieną).

Turimi pagal skirtingas indikacijas vartojamo etopozido veiksmingumo duomenys dauguma atvejų buvo gauti atlikus tyrimus, kurių metu etopozidas buvo vartojamas į veną. Nustatyta, kad šį vaistą vartojant per burną, jo ekspozicija kiekvieno paciento atveju (t. y. kiekvieno ciklo metu) skiriasi daug labiau, nei jį vartojant į veną. Variacijos koeficientas vaistą vartojant per burną yra maždaug 30 proc., o vartojant į veną – 10 proc. (lyginant vaisto ekspoziciją tarp skirtingų pacientų, kai jis vartojamas į veną arba per burną, ji skiriasi panašiai tiek pat, t. y. 30–40 proc.).

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.

Padidėjęs ekspozicijos kintamumas kiekvieno paciento atveju gali lemti didesnę dozės ir atsako santykio kintamumą, t. y. didesnius pacientų jautrumo su gydymu susijusiam toksiniam poveikiui skirtumus kiekvieno ciklo metu ir tai gali turėti neigiamos įtakos bendram kai kurių pacientų gydymo veiksmingumui. Dėl šios priežasties itin svarbu, kad, vertinant gydymo geriamaisiais vaistais pranašumus, būtų atsižvelgta į didesnio per burną vartojamo vaisto ekspozicijos kintamumo kiekvieno paciento atveju (jį reikėtų įvertinti kiekvienu atveju atskirai) trūkumus. Tai itin svarbu, kai vaistai skiriami siekiant išgydyti ligą (pvz., gydant sėklidžių vėžį). Dėl šios priežasties CHMP sutarė į 4.2 ir 4.4 skyrius įtraukti papildomą informaciją, siekiant informuoti gydytojus apie galimus gydymo geriamuoju etopozidu trūkumus, palyginti su į veną vartojamu etopozidu.

CHMP nutarė nerekomenduoti sumažinti vaisto dozės pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, jeigu kreatinino klirensas yra > 50 ml/min; toks sprendimas pagrįstas turima literatūra^{[3][4][5][6][7]}. Kai inkstų veikla sutrikusi (kreatinino klirensas (KK) yra 15–5 ml/min), vaisto dozę rekomenduojama sumažinti 25 proc. Registruotojas taip pat aptarė dozės sumažinimą pacientams, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (KK < 15 ml/min). Remiantis *Inoue et al* (2004)^[8] atlikta literatūroje paskelbtų duomenų peržiūra, primygtinai rekomenduojama pacientams, kurių KK yra mažesnis nei 15 ml/min ir kuriems taikoma dializė, skiriamą vaisto dozę dar labiau sumažinti. Ši informacija aptarta į preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių įtraukiant atitinkamą įspėjimą.

Į preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyrių nutarta įtraukti „kontraindikacijas padidėjęs jautrumas“ ir „tuo pat metu atliekamas skiepijimas gyvosiomis vakcinomis“, nes jos atitinka gairių dėl preparato charakteristikų santraukos nuostatas. Visų pirma, kalbant apie skiepijimą gyvosiomis vakcinomis gydymo etopozidu laikotarpiu, imunosupresija yra dažnas šio vaisto sukeliamas reiškinys, kuris preparato charakteristikų santraukoje nurodytas prie labai dažnų šalutinių reiškinių. Žindymo laikotarpis įtrauktas į kontraindikacijų sąrašą, kadangi žindančios moterys gali vietoj savo pieno savo vaikus maitinti pieno produktais.

Toliau nurodyti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės buvo suderinti ir įtraukti į 4.4 skyrių, į kurį jie jau buvo įtraukti kai kurių arba daugumos šalių nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose: ekspozicijos kintamumas kiekvieno paciento atveju, mielosupresija, antrinė leukemija, padidėjęs jautrumas, reakcija injekcijos vietoje, sumažėjęs albumino kiekis serume, sutrikusi inkstų ir kepenų veikla, naviko lizės sindromas ir mutageninis potencialas.

Preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriuje pateikta informacija apie sąveiką, kuri buvo aprašyta daugumoje šiuo metu nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų, buvo palikta ir suderintame tekste.

Į preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrių, kuriame pateikiama su vaisingumu, nėštumu ir žindymo laikotarpiu susijusi informacija, įtraukta vaisingo amžiaus moterims skirta informacija, susijusi su vyrų ir moterų kontracepcija. Su nėštumu susijusi skyriaus dalis buvo peržiūrėta atsižvelgiant į atitinkamas gaires^[9]. Kalbant apie žindymo laikotarpį, etopozidas išsiskiria į motinos

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).

pieną (Vaistai ir motinos pienas (angl. Medications and Mothers' Milk); Thomas W. Hale) ir jis įtrauktas į kontraindikacijų sąrašą. Atitinkamai iš dalies pakeistas tekstas apie žindymą. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad etopozidas gali sumažinti vyrų vaisingumą. Į šį skyrių įtraukta rekomendacija apsvarstyti galimybę ateičiai išsaugoti spermos.

Kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose buvo padaryti neesminiai pakeitimai. Vaistinio preparato ženklavimas prireikus buvo atitinkamai pakoreguotas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau daugumą skyrių buvo palikta užpildyti nacionaliniu lygmeniu. Vartotojui aktualūs preparato charakteristikų santraukos pakeitimai taip pat buvo įtraukti į pakuotės lapelį ir patvirtinti CHMP.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- ši kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato informacinių dokumentų suderinimu;
- registruotojo vertinti pateikti preparato informaciniai dokumentai buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;
- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvarstė pranešime dėl Vepesid ir susijusių pavadinimų nurodytus skirtumus, taip pat kitas preparato informacinių dokumentų dalis;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų;
- komitetas sutarė dėl suderintų Vepesid ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų;

CHMP rekomendavo keisti Vepesid ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi, CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Vepesid ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus.