

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Vepesid satur etopozīdu — pussintētisku podofilotoksīna atvasinājumu, kas pārrauj DNS dubulto pavedienu, mijiedarbojoties ar DNS topoizomerāzi II vai veidojot brīvos radikāļus. *Vepesid* ir pieejamas kā 50 mg un 100 mg kapsulas iekšķīgai lietošanai. Etopozīdu lieto dažādu neoplastisko slimību ārstēšanai. Šīs zāles Eiropā pirmoreiz tika reģistrētas Nīderlandē 1981. gada 29. maijā. Pēc tam zāles tika reģistrētas Apvienotajā Karalistē, Austrijā, Beļģijā, Dānijā, Horvātijā, Igaunijā, Itālijā, Īrijā, Luksemburgā, Norvēģijā, Rumānijā, Slovēnijā, Somijā, Spānijā, Vācijā un Zviedrijā.

Vepesid un sinonīmisko nosaukumu zāles tika iekļautas to zāļu sarakstā, kurām jāveic zāļu apraksta saskaņošana, un šo sarakstu izveidoja *CMDh* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu.

Ņemot vērā atšķirīgos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par minēto zāļu reģistrāciju, 2015. gada 14. oktobrī Eiropas Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu paziņoja *CHMP*/Eiropas Zāļu aģentūrai par pārskatīšanas procesu attiecībā uz *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajā zāļu informācijā un tādējādi saskaņotu zāļu informāciju visā ES.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā indikācijas ir grozītas šādi:

- recidivējošs vai refraktējošs sēklinieku audzējs;
- sīkšūnu plaušu vēzis;
- Hodžkina limfoma;
- ne-Hodžkina limfoma;
- akūta mieloleikoze.
- olnīcu vēzis: neepitēlijšūnu olnīcu vēzis un pret platīna preparātiem rezistents/refraktējošs epitēliāls olnīcu vēzis.

Attiecībā uz devām visu 17 zāļu aprakstu 4.2. apakšpunktā norādīts, ka iekšķīgi lietojamo etopozīda kapsulu deva ir balstīta uz ieteicamo intravenozo (i. v.) devu, un minēts, ka, izrakstot zāles, jāizvērtē biopieejamība, jo tā katram pacientam atšķiras. Sadaļā par devām pieaugušiem pacientiem ir sniegta informācija par monoterapiju, kombinēto terapiju, alternatīvu dozēšanas grafiku un devas pielāgošanu pacientiem ar zemu neitrofilu skaitu. *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīti.

Pamatojoties uz biopieejamības datiem^{[1][2]}, ieteicamā iekšķīgi lietojamā deva ir 100–200 mg/m² dienā, lietojot 21 vai 28 dienu cikla 1.–5. dienā, vai 200 mg/m² dienā, lietojot trijās 21 vai 28 dienu cikla dienās (visbiežāk 1.–3. dienā vai 1., 3. un 5. dienā).

Pieejamie dati par etopozīda efektivitāti dažādām indikācijām lielākoties ir balstīti uz pētījumiem, kuros etopozīdu lietoja intravenozi. Konstatēts, ka pēc iekšķīgas lietošanas iedarbības mainīgums vienam pacientam (piemēram, starp cikliem) ir ievērojami lielāks nekā pēc intravenozas lietošanas. Variāciju koeficients iekšķīgai lietošanai ir 30 %, bet intravenozai lietošanai 10 % (mainīgums starp pacientiem pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas ir līdzīgs, proti, 30–40 %).

Paaugstināts iedarbības mainīgums vienam pacientam var izraisīt lielāku devas un atbildes reakcijas attiecības mainīgumu, proti, no cikla uz ciklu izraisīt lielāku mainīgumu pacienta jutībā pret terapijas izraisītu toksicitāti un potenciāli ietekmēt vispārējo ārstēšanas efektivitāti dažiem pacientiem. Tāpēc ir svarīgi, lai rūpīgi tiktu izvērtētas iekšķīgās lietošanas priekšrocības un

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.

trūkumi, ņemot vērā to, ka pēc iekšķīgas lietošanas konkrētajam pacientam ir lielāks iedarbības mainīgums, un tas jāizvērtē katram pacientam individuāli. Tas jo īpaši attiecas uz pacientiem, kuri saņem terapiju ārstniecības iestādēs (piemēram, sēklinieku audzēja gadījumā). Tāpēc CHMP piekrita 4.2. un 4.4. apakšpunktā iekļaut papildu informāciju, lai informētu ārstus par etopozīda iekšķīgas lietošanas potenciāliem trūkumiem salīdzinājumā ar intravenozu lietošanu.

CHMP vienojās neieteikt devas samazināšanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ja kreatinīna klīrenss ir > 50 ml/min, ko atbalsta pieejamajā literatūrā ^{[3][4][5][6][7]}. Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss (KrKl) 15–5 ml/min) iesaka samazināt devu par 25 %. Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī apsprieda devas samazināšanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (KrKl < 15 ml/min). Literatūras avotos par pacientiem, kuru KrKl ir mazāks par 15 ml/min un kuriem tiek veikta nieru dialīze, tiek strikti ieteikts vēl lielākā mērā samazināt devu, kā norādīts pārskatā, ko izstrādāja *Inoue et al.* (2004) ^[8]. Šis ieteikums ir iekļauts kā brīdinājums zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Saskaņots, ka zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā "Kontrindikācijas" jāiekļauj hipersensitivitāte un lietošana vienlaicīgi ar dzīvām vakcīnām, jo tas atbilst vadlīnijām par zāļu aprakstiem. Jo īpaši, lietojot vienlaicīgi ar dzīvām vakcīnām, imūndepresija ir izplatīta etopozīda blakusparādība, kas zāļu aprakstā norādīta kā ļoti bieža. Barošana ar krūti ir norādīta kā kontrindikācija, jo sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, var aizstāt barošanu ar krūti un tās vietā barot bērnu ar piena produktiem.

Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi zāļu lietošanā, kas jau bija iekļauti dažu valstu zāļu aprakstos vai vairumā no tiem, ir saskaņoti 4.4. apakšpunktā, proti: mainīgums vienam pacientam, mielosupresija, sekundāra leikoze, hipersensitivitāte, reakcijas injicēšanas vietā, zems albumīna līmenis serumā, nieru un aknu darbības traucējumi, audzēja līzes sindroms un iespējamā mutagēnā iedarbība.

Zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā mijiedarbības veidi, kas bija dokumentēti lielākajā daļā pašreizējo nacionālo zāļu aprakstu, ir paturēti un noformulēti saskaņotā tekstā.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti tika iekļauta informācija sievietēm reproduktīvajā vecumā un norādīts, ka gan vīriešiem, gan sievietēm ir jālieto kontracepcija. Apakšpunkts par grūtniecību ir pārstrādāts saskaņā ar attiecīgajām vadlīnijām ^[9]. Attiecībā uz barošanu ar krūti etopozīds izdalās mātes pienā (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale), un barošana ar krūti ir iekļauta kontrindikāciju sarakstā. Attiecīgi ir grozīta informācija par barošanu ar krūti. CHMP arī norādīja, ka etopozīds var samazināt vīriešu auglību. Šim apakšpunktam ir pievienots teksts ar ieteikumu apsvērt spermas saglabāšanu.

Pārējos zāļu apraksta apakšpunktos ir veiktas nebūtiskas izmaiņas. Zāļu aprakstā ieviestās izmaiņas ir konsekventi atspoguļotas marķējumā, kur tas bija nepieciešams, tomēr vairums sadaļu tiek aizpildītas pa valstīm. Zāļu aprakstā veiktās izmaiņas, kas attiecas uz lietotāju, ir iekļautas arī lietošanas instrukcijā, un CHMP tās ir apstiprinājusi.

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 reanal 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).

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- pārskatīšanas joma bija zāļu informācijas saskaņošana;
- zāļu informāciju, ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpašnieki, izvērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm komitejā;
- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja nolēma veikt pārskatīšanu;
- komiteja ņēma vērā atšķirības, kas konstatētas paziņojumā par *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējās zāļu informācijas sadaļas;
- komiteja izskatīja datu kopumu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis kā pamatojumu ierosinātajai zāļu informācijas saskaņošanai;
- komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu informāciju par *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zālēm.

CHMP ieteica grozīt noteikumus reģistrācijas apliecībām, kuru zāļu informācija ir iekļauta *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā.

CHMP secināja, ka *Vepesid* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veiktas iepriekš minētās izmaiņas.