

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Vepesid fih etoposide, derivattiv semisintetiku ta' podophyllotoxin li jkisser DNA b'filament doppju permezz ta' interazzjoni ma' DNA-topoisomerase II, jew permezz tal-formazzjoni ta' radikali ħfief. Vepesid jiġi b'ħala kapsuli 50 mg u 100 mg għal użu orali. Etoposide jintuża għall-kura ta' bosta mard neoplastiku. L-ewwel approvazzjoni Ewropea kienet f'NL fid-29 ta' Mejju 1981. Il-prodott ġie sussegwentement approvat f'AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI u UK.

Vepesid u l-ismijiet assoċjati ġew inkluzi fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC), imfassal mis-CMDh, skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali divergenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq, għalhekk fl-14 ta' Ottubru 2015, il-Kummissjoni Ewropea, innotifikat lis-CHMP/Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Vepesid u l-ismijiet assoċjati sabiex jiġu riżolti divergenzi fost l-informazzjoni dwar il-prodott awtorizzata fuq livell nazzjonali u b'hekk tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott madwar l-UE kollha.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

L-indikazzjonijiet reveduti fis-sezzjoni 4.1 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) huma:

- Kanċer tat-testikoli rikorrenti jew refrattarju
- Kanċer tal-pulmun b'ċelloli żgħar
- Linfoma ta' Hodgkin
- Linfoma mhux ta' Hodgkin
- Lewkimja majelojde akuta
- Kanċer tal-ovarji: kanċer tal-ovarji mhux epiteljali u kanċer tal-ovarji epiteljali rezistenti għall-platinu/refrattarju

Fir-rigward tal-pożoloġija, is-17-il SmPC kollha jiddikjaraw fis-sezzjoni 4.2 li l-użu orali ta' kapsuli etoposide huwa bbażat fuq id-doża ġol-vini (IV) rakkomandata u jsemmgħu l-ħtieġa li tiġi kkunsidrata l-bijodisponibbiltà meta tingħata riċetta, peress li din tvarja minn pazjent għal pazjent. Is-sezzjoni tad-dożaġġ għall-adulti fiha dettalji dwar il-monoterapija, it-terapija kombinata, skeda tad-dożaġġ alternattiv, u aġġustamenti fid-dożaġġ għal għadd ta' newtrofili baxx. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vepesid u l-ismijiet assoċjati fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx stabbiliti.

Abbażi tad-dejta dwar il-bijodisponibbiltà^{[1][2]}, id-doża orali rakkomandata hija ta' 100 sa 200 mg/m²/jum f'jum 1-5 f'ċiklu ta' 21 jew 28 jum; jew ta' 200 mg/m²/jum fuq tlitt ijiem (ħafna drabi jiem 1-3 jew jum 1, 3 u 5) f'ċiklu ta' 21 jew 28 jum.

Id-dejta dwar l-effikaċja disponibbli għal etoposide fl-indikazzjonijiet differenti hija bbażata l-aktar fuq studji li fihom etoposide ntuża ġol-vini. Instab li b'għoti orali, il-varjabbiltà fil-pazjenti fl-esponiment (jiġifieri, bejn iċ-ċikli) hija ferm akbar minn wara għoti ġol-vini. Il-koeffiċjent tal-varjazzjoni huwa madwar 30 % għal għoti orali, kontra 10 % għal għoti ġol-vini (il-varjabbiltà bejn il-pazjenti hija simili wara għoti ġol-vini jew orali, jiġifieri 30-40 %).

Varjabbiltà fil-pazjenti miżjuda fl-esponiment tista' twassal għal varjabbiltà akbar fir-relazzjoni bejn id-doża u r-rispons, jiġifieri, li twassal għal varjabbiltà akbar fis-sensittività tal-pazjenti biex

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.

jesperjenzaw tossiċità relatata mal-kura minn ċiklu għal ċiklu, u potenzjalment li taffettwa l-effikaċja globali tal-kura f'xi pazjenti. Għal din ir-raġuni, huwa kritiku li l-vantaġġi tar-rotta tal-ghoti orali jiġu ppeżati b'attenzjoni kontra l-iżvantaġġi ta' varjabbiltà akbar fil-pazjenti fl-esponiment wara għoti orali, li għandhom jiġu evalwati fuq bażi individwali. Dan huwa partikolarment rilevanti meta l-pazjenti jiġu kkurati f'ambjent kurattiv (eż. għal kanċer tat-testikoli). Għal din ir-raġuni, is-CHMP qabel li jinkludi informazzjoni addizzjonali fis-sezzjoni 4.2 u 4.4 sabiex tinforma lit-tobba dwar l-iżvantaġġi potenzjali ta' għoti orali kontra ġol-vini ta' etoposide.

F'pazjenti b'indeboliment renali, is-CHMP qabel li ma jirrakkomandax tnaqqis fid-doża meta t-tneħħija tal-kreatinina tkun > 50 mL/min kif appoġġjat minn letteratura disponibbli ^{[3][4][5][6][7]}. F'indeboliment renali (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) 15-5 mL/min) huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' 25 %. L-MAH iddiskuta wkoll tnaqqis fid-doża għal pazjenti b'mard renali tal-aħħar fażi (CrCl < 15 mL/min). Id-dejta fil-letteratura għal pazjenti b'CrCl ta' inqas minn 15 mL/min u fuq dijaliżi jissuggerixxu ħafna li huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża ulterjuri f'dawn il-pazjenti kif eżaminat minn Inoue et al. (2004)^[8]. Dan ġie indirizzat minn twissija fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.

Fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC Kontraindikazzjonijiet, sar qbil fuq l-inkluzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u l-użu konkomitanti ta' vaċċini ħajjin peress li dawn huma konformi mal-linja gwida tal-SmPC. B'mod partikolari, għall-użu konkomitanti ta' vaċċini ħajjin, l-immunosoppressjoni hija effett sekondarju komuni ta' etoposide mniżżel bħala komuni ħafna fl-SmPC. It-treddiġ ġie inkluz bħala kontraindikazzjoni, peress li nisa li jkunu qed iredgħu jistgħu jissostitwixxu t-treddiġ bi prodotti tal-ħalib biex jitingħu lit-tfal tagħhom.

It-twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu li ġejjin ġew armonizzati fis-sezzjoni 4.4 fejn dawn diġà kienu inkluzi f'xi jew ħafna mill-SmPCs nazzjonali: varjabbiltà fil-pazjenti, majelosoppressjoni, lewkimja sekondarja, sensittività eċċessiva, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, albumina fis-seru baxxa, funzjoni renali u epatika indebolita, sindrome ta' liyasi tat-tumur u potenzjal mutaġeniku.

Fis-sezzjoni 4.5 tal-SmPC, l-interazzjonijiet li ġew iddokumentati fil-maġġoranza tal-SmPCs nazzjonali attwali nżammu fit-test armonizzati.

Fir-rigward tal-fertilità, it-tqala u t-treddiġ, is-sezzjoni 4.6 tal-SmPC, ġiet inkluzja informazzjoni indirizzata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal fir-rigward tal-kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa. Is-sezzjoni tat-tqala ġiet riveduta f'konformità mal-linja gwida rilevanti^[9]. Fir-rigward tat-treddiġ, etoposide jiġi eliminat fil-ħalib (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) u ġie inkluz bħala kontraindikazzjoni. It-test dwar it-treddiġ ġie emendat kif xieraq. Is-CHMP innota wkoll li etoposide jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel. F'din is-sezzjoni ġie inkluz test biex tiġi kkunsidrata l-preservazzjoni tal-isperma.

Bidliet żgħar ġew inkluzi fis-sezzjonijiet li baqa' tal-SmPC. Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar fejn rilevanti, madankollu ħafna mis-sezzjonijiet tħallaw sabiex jimtlew fuq livell nazzjonali. Il-bidliet fl-SmPC, meta rilevanti għall-utent, ġew riflessi wkoll fil-PL u approvati mis-CHMP.

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).

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott,
- L-informazzjoni dwar il-prodott proposta mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq giet evalwata abbażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat,
- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Vepesid u l-ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li baqa' tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-Kumitat irreveda t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAH b'appoġġ għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat qabel ma' informazzjoni dwar il-prodott armonizzata għal Vepesid u l-ismijiet assoċjati.

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom l-informazzjoni dwar il-prodott giet stabbilita fl-Anness III għal Vepesid u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Vepesid u l-ismijiet assoċjati huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.