

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Liek Vepesid obsahuje etopozid, polosyntetický derivát podofylotoxínu, ktorý preruší dvojvláknovú DNA interakciou s DNA-topoizomerázou II alebo vytvorením voľných radikálov. Liek Vepesid je k dispozícii vo forme 50 mg a 100 mg kapsúl na perorálne použitie. Etopozid sa používa na liečbu rôznych neoplastických ochorení. V Európe bol prvý raz povolený v Holandsku 29. mája 1981. Liek bol následne povolený v Rakúsku, Belgicku, Nemecku, Dánsku, Estónsku, Španielsku, vo Fínsku, v Maďarsku, Írsku, Taliansku, Luxembursku, Nórsku, Rumunsku, vo Švédsku, v Slovinsku a Spojenom kráľovstve.

Liek Vepesid a súvisiace názvy boli zahrnuté do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhla Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedeného lieku Európska komisia 14. októbra 2015 oznámila výboru CHMP/Európskej agentúre pre lieky predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre liek Vepesid a súvisiace názvy s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi informáciami o lieku povolenými v jednotlivých štátoch, a v celej EÚ tak harmonizovať informácie o lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Zmenené indikácie v časti 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú:

- rekurentný alebo refraktérny karcinóm semenníkov,
- malobunkový karcinóm pľúc,
- Hodgkinov lymfóm,
- non-Hodgkinov lymfóm,
- akútna myeloidná leukémia,
- ovariálny karcinóm: neepiteliálny ovariálny karcinóm a refraktérny epiteliálny ovariálny karcinóm/epiteliálny ovariálny karcinóm rezistentný na platínu.

Pokiaľ ide o dávkovanie, v prípade všetkých 17 súhrnov charakteristických vlastností lieku sa v časti 4.2 uvádza, že perorálna dávka etopozidu vo forme kapsúl je založená na odporúčanej intravenózne (IV) dávke a uvádza sa potreba zvážiť pri predpisovaní biologickú dostupnosť, ktorá sa mení v závislosti od pacienta. Časť o dávkovaní pre dospelých obsahuje informácie o monoterapii, kombinovanej terapii, alternatívnej schéme dávkovania a úpravách dávkovania pre nízky počet neutrofilov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Vepesid a súvisiace názvy u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Na základe údajov o biologickej dostupnosti^{[1][2]} je odporúčaná perorálna dávka 100 až 200 mg/m²/deň na 1. až 5. deň v cykle 21 alebo 28 dní; alebo 200 mg/m²/deň počas troch dní (najčastejšie 1. až 3. deň alebo 1., 3. a 5. deň) v cykle 21 alebo 28 dní.

Dostupné údaje o účinnosti etopozidu v rôznych indikáciách sú väčšinou založené na štúdiách, v ktorých sa etopozid používal intravenózne. Zistilo sa, že po perorálnom podaní je variabilita expozície v rámci pacienta (t. j. medzi cyklami) výrazne vyššia než po intravenóznom podaní. Koeficient variácie je okolo 30 % pre perorálne podanie v porovnaní s 10 % pre intravenózne podanie (variabilita medzi pacientmi po intravenóznom podaní je podobná ako po perorálnom podaní, t. j. 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.

Zvýšená variabilita expozície v rámci pacienta môže viesť k vyššej variabilite vo vzťahu dávka-odpoveď, t. j. k vyššej variabilite citlivosti pacientov na toxicitu súvisiacu s liečbou od cyklu k cyklu, čo u niektorých pacientov môže ovplyvniť celkovú účinnosť liečby. Preto je veľmi dôležité dôkladne zvážiť výhody perorálnej cesty podávania v porovnaní s nevýhodami vyššej variability expozície v rámci pacienta po perorálnom podaní, čo sa má vyhodnotiť individuálne. To je mimoriadne dôležité, keď sa pacienti liečia kuratívne (napr. pri karcinóme semenníkov). Výbor CHMP preto súhlasil s tým, aby sa v častiach 4.2 a 4.4 uviedli ďalšie informácie s cieľom informovať lekárov o možných nevýhodách perorálneho podávania etopozidu v porovnaní s intravenóznym podávaním.

Výbor CHMP súhlasil s tým, aby sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúčalo zníženie dávky, keď je klírens kreatinínu > 50 ml/min., čo je podporené dostupnou literatúrou^{[3][4][5][6][7]}. Pri poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) $15 - 50$ ml/min.) sa odporúča zníženie dávky o 25 %. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutoval tiež o znížení dávky u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (CrCl < 15 ml/min.). Z údajov v literatúre týkajúcej sa pacientov s CrCl nižším ako 15 ml/min. a pacientov, ktorí sú na dialýze, zjavne vyplýva, že u týchto pacientov je potrebné ďalšie zníženie dávky, čo potvrdzujú Inoue a kol. (2004)^[8]. To sa vyriešilo upozornením v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

V časti 4.3 Kontraindikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku sa schválilo uvedenie precitlivosti a súbežného použitia živých vakcín, čo je v súlade s usmerneniami pre súhrn charakteristických vlastností lieku. Pokiaľ ide konkrétne o súbežné použitie živých vakcín, častým vedľajším účinkom etopozidu je imunosupresia, ktorá sa v súhrne charakteristických vlastností lieku uvádza ako veľmi častý vedľajší účinok. Keďže dojčiacie ženy by mohli namiesto dojčenia kŕmiť svoje deti náhradným mliekom, laktácia sa uviedla ako kontraindikácia.

V časti 4.4 sa harmonizovali nasledujúce osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ak boli uvedené v niektorých alebo vo väčšine vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku: variabilita v rámci pacienta, myelosupresia, sekundárna leukémia, precitlivosť, reakcia na mieste vpichu injekcie, nízka sérová hladina albumínu, porucha funkcie obličiek a pečene, syndróm nádorovej lýzy a mutagénny potenciál.

V časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa v harmonizovanom texte zachovali interakcie, ktoré boli dokumentované vo väčšine súčasných vnútroštátnych súhrnov charakteristických vlastností lieku.

Pokiaľ ide o časť 4.6 fertilita, gravidita a laktácia v súhrne charakteristických vlastností lieku, uviedli sa informácie týkajúce sa žien vo fertilnom veku ohľadom antikoncepcie u mužov a žien. Časť o gravidite sa zmenila v súlade s príslušným usmernením^[9]. Pokiaľ ide o laktáciu, etopozid sa vylučuje do mlieka (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale), čo sa uviedlo ako kontraindikácia. Text týkajúci sa dojčenia bol príslušne zmenený. Výbor CHMP tiež konštatoval, že etopozid môže znížiť fertilitu u mužov. V tejto časti sa uviedol text týkajúci sa zvažovania konzervácie spermií.

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).

V ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku sa zaviedli menšie zmeny. Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa podľa potreby príslušne odzrkadlili aj v označení obalu, väčšina častí sa však ponechala na doplnenie na vnútroštátnej úrovni. Zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa odzrkadlili aj v písomnej informácii pre používateľa, ak sú relevantné pre používateľa, a boli schválené výborom CHMP.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- účelom predloženia podnetu bola harmonizácia informácií o lieku,
- informácie o lieku navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh sa vyhodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor vzal na vedomie predloženie podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Vepesid a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhovanej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor schválil harmonizované informácie o lieku Vepesid a súvisiace názvy.

Výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Vepesid a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Vepesid a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.