

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Vepesid vsebuje etopozid, polsintetični derivat podofilotoksina, ki reagira z DNK-topoizomerozo II ali sproži nastajanje prostih radikalov in tako prekine dvoverižno DNK. Zdravilo Vepesid je na voljo v obliki 50- in 100-miligramskih kapsul za peroralno uporabo. Etopozid se uporablja za zdravljenje različnih neoplastičnih bolezni. Zdravilo je dovoljenje za promet v Evropi prvič pridobilo 29. maja 1981 na Nizozemskem. Zdravilo je v nadaljevanju dovoljenje za promet pridobilo v Avstriji, Belgiji, Estoniji, Italiji, Luksemburgu, Nemčiji, Romuniji, Sloveniji, Španiji, na Danskem, Finskem, Hrvaškem, Irskem, Norveškem, Švedskem in v Združenem kraljestvu.

Zdravilo Vepesid in povezana imena so vključena na seznam zdravil, pri katerih je potrebna uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki ga je sestavila skupina CMD(h) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z zgoraj navedenim zdravilom, je Evropska komisija 14. oktobra 2015 obvestila odbor CHMP pri Evropski agenciji za zdravila o napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Vepesid in povezana imena z namenom odprave neskladij med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve različnih informacij o zdravilu po vsej EU.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Revidirane indikacije v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila so naslednje:

- ponavljajoči se ali refraktarni rak mod;
- drobnocelični pljučni rak;
- Hodgkinov limfom;
- ne-Hodgkinov limfom;
- akutna mieloična levkemija;
- rak jajčnikov: neepitelijski rak jajčnikov in proti platini odporen/refraktaren epitelijski rak jajčnikov.

Kar zadeva način odmerjanja, vseh 17 povzetkov glavnih značilnosti zdravila v poglavju 4.2 navaja, da je peroralni odmerek kapsul etopozida odvisen od priporočenega intravenskega (i.v.) odmerka, ter navaja, da je treba ob predpisovanju upoštevati biološko uporabnost, saj se ta med bolniki razlikuje. Poglavje o odmerjanju pri odraslih vsebuje podrobne podatke o monoterapiji, kombiniranem zdravljenju, alternativnem režimu odmerjanja in prilagajanju odmerkov pri nizkih vrednostih nevtrofilcev. Varnost in učinkovitost zdravila Vepesid in povezanih imen pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Na podlagi podatkov o biološki uporabnosti^{[1][2]} je priporočen peroralni odmerek od 100 do 200 mg/m²/dan od 1. do 5. dneva 21- ali 28-dnevnega cikla ali 200 mg/m²/dan v obdobju treh dni (najpogosteje od 1. do 3. dneva ali na 1., 3. in 5. dan) 21- ali 28-dnevnega cikla.

Razpoložljivi podatki o učinkovitosti za etopozid pri različnih indikacijah večinoma temeljijo na študijah, v katerih so etopozid uporabljali intravensko. Ugotovili so, da so pri peroralni uporabi razlike v izpostavljenosti pri posameznem bolniku (tj. med cikli) bistveno večje kot po intravenski uporabi. Koeficient variacije pri peroralni uporabi je približno 30 %, pri intravenski pa 10 % (razlike med bolniki so pri intravenski in peroralni uporabi podobne, tj. 30–40 %).

Večje razlike v izpostavljenosti pri posameznem bolniku lahko privedejo do večjih razlik v odvisnosti odziva od odmerka, tj. večjih razlik v bolnikovi občutljivosti za toksičnost, povezano z

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.

zdravljenjem, med posameznimi cikli, kar lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na skupno učinkovitost zdravljenja. Zato je nujno skrbno pretehtati prednosti peroralne uporabe in slabosti večjih razlik v izpostavljenosti pri posameznem bolniku po peroralni uporabi, kar je treba ovrednotiti pri vsakem bolniku posebej. To je zlasti pomembno pri kurativnem zdravljenju bolnikov (npr. pri raku mod). Zato se je odbor CHMP strinjal, da se v poglavju 4.2 in 4.4 vključijo dodatne informacije, s katerimi se zdravnike obvesti o morebitnih slabostih peroralne uporabe etopozida v primerjavi z intravensko uporabo.

Pri bolnikih z ledvično okvaro se je odbor CHMP strinjal, da ne priporoči zmanjšane odmerka, kadar je očistek kreatinina > 50 ml/min, kot podpira razpoložljiva literatura^{[3][4][5][6][7]}. Pri ledvični okvari (očistek kreatinina (CrCl) 15–5 ml/min) se priporoča zmanjšanje odmerka za 25 %. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal tudi o zmanjšanju odmerka pri bolnikih z zadnjim stadijem bolezni ledvic (CrCl < 15 ml/min). Podatki v literaturi za bolnike s CrCl pod 15 ml/min, ki se zdravijo z dializo, jasno kažejo, da je pri teh bolnikih potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka, kot so v preglednem članku objavili Inoue *et al.* (2004)^[8]. To je obravnavano v opozorilu v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Dogovorili so se, da v poglavju 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila, Kontraindikacije, vključijo preobčutljivost in sočasno uporabo živih cepiv, kar je v skladu s smernicami za povzetke glavnih značilnosti zdravila. Imunosupresija je še zlasti pri sočasni uporabi živih cepiv pogost neželeni učinek etopozida, ki je v povzetku glavnih značilnosti zdravila naveden kot zelo pogost. Med kontraindikacije je bilo vključeno tudi dojenje, saj doječe matere lahko nadomestijo dojenje z mlečnimi formulami.

V poglavju 4.4 so bili usklajeni naslednja posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki so bili v nekatere ali večino nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila že vključeni: razlike pri posameznem bolniku, mielosupresija, sekundarna levkemija, preobčutljivost, reakcija na mestu injiciranja, nizka raven albumina v serumu, oslabiljeno delovanje ledvic in jeter, sindrom tumorske lize in mutageni potencial.

V poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile interakcije, navedene v večini trenutnih nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ohranjene tudi v usklajenem besedilu.

Kar zadeva poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila o plodnosti, nosečnosti in dojenju, so bile vključene informacije, namenjene ženskam v rodni dobi, v zvezi s kontracepcijo pri moških in ženskah. Poglavje o nosečnosti je bilo popravljeno v skladu z ustrezno smernico^[9]. Kar zadeva dojenje, se etopozid izloča v materino mleko (Medications and Mothers' Milk (Zdravila in materino mleko): Thomas W. Hale), zato je bilo dojenje vključeno med kontraindikacije. Besedilo o dojenju je bilo popravljeno v skladu s tem. Odbor CHMP je opozoril tudi, da etopozid lahko negativno vpliva na plodnost pri moških. V to poglavje je bilo vključeno besedilo o možnosti shranjevanja sperme.

V preostale dele povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile vključene manjše spremembe. Spremembe, ki so jih uvedli v povzete glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, kadar je bilo to ustrezno, vendar je bilo treba večino poglavij dopolniti na nacionalni

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).

ravni. Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile prenesene tudi v navodilo za uporabo in potrjene s strani odbora CHMP.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil informacije o zdravilu, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval razlike, ugotovljene v obvestilu za zdravilo Vepesid in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Vepesid in povezanih imenih.

Odbor CHMP je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Vepesid in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).

Posledično je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Vepesid in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.