

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Etoposidfosfat til injektion leveres som et pyrogenfrit lyofiliseret pulver beregnet til rekonstituering og/eller fortynding med et egnet parenteralt vehikel før intravenøs (i.v.) administration og dispenseres som 114 mg etoposidfosfat (ækvivalent med 100 mg etoposid) i sterile enkelt-dosis-hætteglas, og 1 140 mg etoposidfosfat (ækvivalent med 1 000 mg etoposid) i apoteks-bulk-hætteglas (kun Tyskland).

Etopophos indeholder etoposidfosfat, der er et prodrug til etoposid og hurtigt omdannes til etoposid in vivo. Etoposid er et semisyntetisk derivat af podophyllotoxin, som bryder dobbeltstrenget DNA gennem interaktion med DNA-topoisomerase II eller ved dannelse af frie radikaler. Etoposid anvendes til behandling af forskellige neoplastiske sygdomme. Den første europæiske godkendelse var i Sverige den 12. april 1996. Etopophos er på nuværende tidspunkt godkendt i DE, FR, SE og UK.

Etopophos og relaterede navne er optaget på listen over produkter, der kræver harmonisering af produktresuméet som angivet af CMDh, i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF.

På grund af de divergerende nationale afgørelser, der var truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående produkt, anmeldte Europa-Kommissionen den 14. oktober 2015 en officiel indbringelse til CHMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for Etopophos og relaterede navne med henblik på at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed få produktinformationerne harmoniseret i EU.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

De reviderede indikationer i pkt. 4.1 i produktresuméet er:

- testikelcancer: førstevalgsbehandling af recidiverende eller refraktær testikelcancer
- småcellet lungekræft
- Hodgkins lymfom
- non-Hodgkins lymfom
- akut myeloid leukæmi
- gestationel trofoblastneoplasi
- ovariecancer: ikke-epiteliel ovariecancer og platinresistent/-refraktær epiteliel ovariecancer

Pædiatriske indikationer blev godtaget ved følgende indikationer:

- Hodgkins lymfom
- non-Hodgkins lymfom
- akut myeloid leukæmi

Hvad angår doseringen (pkt. 4.2 i produktresuméet), blev doserne harmoniseret for alle indikationer og patientpopulationer – voksne og pædiatriske.

Den anbefalede dosis hos voksne patienter er 50 til 100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 i overensstemmelse med gældende retningslinjer for klinisk praksis, men ved administration på tre dage (f.eks. dag 1, 3 og 5), er den almindeligst anvendte daglige dosis 100-120 mg/m² hver 3. til 4. uge i kombination med andre lægemidler, der er indiceret til den behandlede sygdom.

Hos pædiatriske patienter, der er diagnosticeret med Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom eller akut myeloid leukæmi, anbefalede CHMP området fra 75 til 150 mg/m²/dag i 2 til 5 dage i kombination med andre antineoplastiske midler, hvilket støttes af undersøgelser foretaget af store internationale grupper som blandt andre det tyske Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hodgkin's Disease, Children's Cancer Group og European Organization of Research and Treatment of Cancer Children Leukaemia Group. Behandlingsregime og dosering ved disse pædiatriske indikationer bør dog vælges i overensstemmelse med lokal behandlingsstandard.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion vedtog CHMP at undlade at anbefale dosisreduktion ved kreatininclearance > 50 ml/min, som understøttet af den tilgængelige litteratur^{[1][2][3][4][5]}. Ved nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-50 ml/min) anbefales en dosisreduktion på 25 %. Indehaveren af markedsføringstilladelsen diskuterede desuden en dosisreduktion for patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance <15 ml/min). Litteraturredata om dialysepatienter med kreatininclearance under 15 ml/min tyder stærkt på, at der kræves yderligere dosisreduktion hos disse patienter, som det fremgår af oversigtsartiklen af Inoue et al. (2004))^[6]. Dette er taget i betragtning med en advarsel i pkt. 4.2 i produktresuméet.

Hypersensitivitet er tilføjet som kontraindikation i pkt. 4.3 af produktresuméet i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Da immunosuppression er en meget almindelig bivirkning af etoposid, er sideløbende brug af levende vacciner tilføjet som kontraindikation, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Endelig er amning også inkluderet som kontraindikation med en henvisning til punkt 4.6 i produktresuméet, hvor amning er omhandlet yderligere.

Følgende særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen er blevet harmoniseret i pkt. 4.4, hvor de i forvejen var anført i de fleste nationale produktresuméer: myelosuppression, sekundær leukæmi, hypersensitivitet, reaktion på injektionsstedet, lavt serumalbumin, nedsat nyre- og leverfunktion, tumorlysesyndrom og mutagent potentiale.

I pkt. 4.5 i produktresuméet er de interaktioner, der er dokumenteret i størstedelen af de gældende nationale produktresuméer, bibeholdt i den harmoniserede tekst.

Angående fertilitet, graviditet og amning (punkt 4.6 i produktresuméet), er der vedrørende kvinder i den fødedygtige alder tilføjet oplysninger om antikonception til mænd og kvinder. Afsnittet om graviditet er revideret i henhold til den relevante vejledning^[7]. I forbindelse med amning er der tilføjet oplysninger om, at etoposid udskilles i mælken (Medications and Mothers' Milk, Thomas W. Hale). Ammende kvinder kan erstatte amning med mejeriprodukter til deres barn; teksten er ændret i overensstemmelse hermed. CHMP noterede sig også, at etoposid kan nedsætte fertiliteten hos mænd. En tekst om at overveje sæddeponering er indsat i dette punkt.

I de øvrige punkter af produktresuméet er foretaget mindre ændringer. De foretagne ændringer af produktresuméet afspejler sig konsekvent i etiketteringen i relevant omfang, dog er de fleste afsnit

¹ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982;33:223-238.

² 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.

³ Toffoli G, Corona G, Basso B et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (7): 441-446.

⁴ Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995;21:33-64.

⁵ 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.

⁶ 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)].

⁷ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

overladt til national udarbejdelse. Ændringerne i produktresuméet afspejler sig desuden i indlægssedlen i det omfang, de er relevante for brugeren, hvilket blev godtaget af CHMP.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Begrundelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte harmonisering af produktinformationen,
- den af markedsføringstilladelsesindehaverne foreslåede produktinformation er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den videnskabelige drøftelse i udvalget,
- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de divergenser, der var konstateret i anmeldelsen vedrørende Etopophos og relaterede navne samt de øvrige punkter i produktinformationen,
- udvalget gennemgik alle data, som markedsføringstilladelsesindehaveren har forelagt til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Etopophos og relaterede navne,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktinformationen fremgår af bilag III for Etopophos og relaterede navne (se bilag I),

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Etopophos og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.