

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Vepesid indeholder etoposid, der er et semisyntetisk derivat af podophyllotoxin, som bryder dobbeltstrengt DNA gennem interaktion med DNA-topoisomerase II eller gennem dannelse af frie radikaler. Vepesid dispenseres som 50 mg- og 100 mg-kapsler til oral brug. Etoposid anvendes til behandling af forskellige neoplastiske sygdomme. Den første europæiske godkendelse var i NL den 29. maj 1981. Produktet blev efterfølgende godkendt i AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI og UK.

Vepesid 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 Vepesid 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:

- recidiverende eller refraktær testikelcancer
- småcellet lungekræft
- Hodgkins lymfom
- non-Hodgkins lymfom
- akut myeloid leukæmi
- ovariecancer: ikke-epitelie ovariecancer og platinresistent/-refraktær epitelie ovariecancer

For doseringen angiver alle 17 produktresuméer i pkt. 4.2, at den orale dosis af etoposid kapsler er baseret på den anbefalede intravenøse (i.v.) dosis, og nævner, at biotilgængeligheden bør tages i betragtning ved ordinationen, da den varierer fra patient til patient. Punktet om dosering til voksne indeholder oplysninger om monoterapi, kombinationsterapi, en alternativ doseringsplan og doseringsjusteringer ved lavt neutrofiltal. Sikkerheden og virkningen af Vepesid og relaterede navne hos børn under 18 år er ikke fastlagt.

Baseret på data om biotilgængeligheden^{[1][2]} er den anbefalede orale dosis 100-200 mg/m²/dag på dag 1-5 i en cyklus på 21 eller 28 dage, eller 200 mg/m²/dag i tre dage (oftest dag 1-3 eller på dag 1, 3 og 5) i en cyklus på 21 eller 28 dage.

De foreliggende data om virkning for etoposid ved de forskellige indikationer er for størstedelen baseret på undersøgelser, hvor etoposid er anvendt intravenøst. Det har vist sig, at den intraindividuelle variation i eksponering (dvs. mellem cyklusser) er markant større ved oral end ved intravenøs administration. Variationskoefficienten er ca. 30 % ved oral administration, mod 10 % ved intravenøs administration (variabiliteten mellem patienter er den samme efter intravenøs og oral administration, dvs. 30-40 %).

Øget intraindividuel variabilitet i eksponering kan føre til større variation i dosis-responsforholdet, dvs. større variation i patienternes følsomhed over for den oplevede behandlingsrelaterede toksicitet fra cyklus til cyklus, og kan hos nogle patienter potentielt påvirke den overordnede

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.

virksomhed af behandlingen. Det er derfor kritisk afgørende, at fordelene ved oral administration opvejes nøje i forhold til ulemperne ved større intraindividuel variation i eksponering efter oral administration, hvilket bør vurderes individuelt. Dette er særlig relevant ved et kurativt behandlingsregime (f.eks. til testikelkræft). CHMP besluttede derfor at indsætte yderligere oplysninger i pkt. 4.2 og 4.4 for at informere læger om de potentielle ulemper ved oral i forhold til intravenøs administration af etoposid.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion vedtog CHMP at undlade at anbefale dosisreduktion ved kreatininclearance > 50 ml/min, som understøttet af den tilgængelige litteratur^{[3][4][5][6][7]}. Ved nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-5 ml/min) anbefales en dosisreduktion på 25 %. Indehaveren af markedsføringstilladelsen diskuterede desuden en dosisreduktion for patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance <15 ml/min). Litteraturdata 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)^[8]. Dette er taget i betragtning med en advarsel i pkt. 4.2 i produktresuméet.

I produktresuméets pkt. 4.3 om kontraindikationer er det vedtaget at medtage hypersensitivitet og sideløbende anvendelse af levende vacciner, da dette er i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Navnlig ved samtidig brug af levende vacciner er immunosuppression en almindelig bivirkning af etoposid og er i produktresuméet opført som meget almindelig. Amning er indsat som kontraindikation, da ammende kvinder kan erstatte amning af barnet med mejeriprodukter.

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: intraindividuel variation, 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 (pkt. 4.6 i produktresuméet) er der tilføjet oplysninger vedrørende kvinder i den fødedygtige alder om antikonception til mænd og kvinder. Afsnittet om graviditet er revideret i henhold til den relevante vejledning^[9]. Hvad angår amning, udskilles etoposid i mælken (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale), og amning er derfor medtaget som kontraindikation. Teksten om amning er rettet tilsvarende. 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 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

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).

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 Vepesid 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 Vepesid og relaterede navne,

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

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