

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Vepesid enthält Etoposid, ein halbsynthetisches Derivat von Podophyllotoxin, das Doppelstrang-DNA durch eine Wechselwirkung mit DNA-Topoisomerase II oder durch die Bildung freier Radikale bricht. Vepesid ist als 50 mg- und 100 mg-Kapseln zum Einnehmen erhältlich. Etoposid wird zur Behandlung verschiedener neoplastischer Erkrankungen angewendet. Die erste Zulassung in Europa wurde am 29. April 1981 in den NL erteilt. Das Arzneimittel wurden anschließend in AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI und UK zugelassen.

Vepesid und zugehörige Bezeichnungen wurde gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in das von der CMDh angefertigte Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgesehen ist.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung des oben genannten Arzneimittels setzte die Europäische Kommission den CHMP/die Europäische Arzneimittel-Agentur am 14. Oktober 2015 von einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG für Vepesid und zugehörige Bezeichnungen in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen zu beseitigen und so die Produktinformationen in der gesamten EU zu harmonisieren.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Die überarbeiteten Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels lauten:

- Rezidivierendes oder refraktäres Hodenkarzinom
- Kleinzelliges Lungenkarzinom
- Hodgkin-Lymphom
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Akute myeloische Leukämie
- Ovarialkarzinom: nicht-epitheliales Ovarialkarzinom und platinresistentes/-refraktäres epitheliales Ovarialkarzinom

In Bezug auf die Dosierung geben alle 17 Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.2 an, dass orale Dosen von Etoposid-Kapseln auf der empfohlenen intravenösen (i.v.) Dosis beruhen, und erwähnen die Notwendigkeit, bei der Verschreibung die Bioverfügbarkeit zu berücksichtigen, da sie von Patient zu Patient variiert. Der Abschnitt zur Dosierung bei Erwachsenen enthält Angaben zur Monotherapie, Kombinationstherapie, einem alternativen Dosierungsschema und Dosisanpassungen bei niedrigen Neutrophilenzahlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vepesid und zugehörigen Bezeichnungen bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Beruhend auf den Daten zur Bioverfügbarkeit^{[1][2]} beträgt die empfohlene orale Dosis 100 mg/m²/Tag bis 200 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5 eines Zyklus von 21 oder 28 Tagen oder 200 mg/m²/Tag an drei Tagen (zumeist die Tage 1 bis 3 oder Tag 1, 3 und 5) eines Zyklus von 21 oder 28 Tagen.

Die verfügbaren Wirksamkeitsdaten für Etoposid in den verschiedenen Anwendungsgebieten beruhen größtenteils auf Studien, in denen Etoposid intravenös angewendet wurde. Es wurde festgestellt, dass die intraindividuelle Variabilität der Exposition (d. h. bei einer Person zwischen

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.

verschiedenen Zyklen) bei oraler Verabreichung deutlich größer als bei intravenöser Verabreichung ist. Der Variationskoeffizient beträgt etwa 30 % bei oraler Verabreichung im Vergleich zu 10 % bei intravenöser Verabreichung (die interindividuelle Variabilität ist nach intravenöser oder oraler Verabreichung ähnlich, d. h. 30-40 %).

Eine erhöhte intraindividuelle Variabilität der Exposition kann zu einer höheren Variabilität bei der Dosis-Wirkungsbeziehung führen, d. h. zu einer höheren Variabilität bei der Empfindlichkeit der Patienten von Zyklus zu Zyklus, eine behandlungsbedingte Toxizität zu erleiden, und potenziell die Gesamtwirksamkeit der Behandlung bei einigen Patienten beeinträchtigen. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, die Vorteile der oralen Art der Anwendung sorgfältig gegen die Nachteile einer höheren intraindividuellen Variabilität der Exposition nach oraler Verabreichung abzuwägen. Dies sollte individuell bewertet werden. Dies ist insbesondere relevant, wenn Patienten kurativ behandelt werden (z. B. bei Hodenkarzinomen). Aus diesem Grund vereinbarte der CHMP die Aufnahme zusätzlicher Informationen in die Abschnitte 4.2 und 4.4, um Ärzte über die potenziellen Nachteile einer oralen Verabreichung im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung von Etoposid zu informieren.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz vereinbarte der CHMP, keine Dosissenkung zu empfehlen, wenn die Kreatinin-Clearance > 50 ml/min beträgt. Dies wird von der verfügbaren Literatur unterstützt^{[3][4][5][6][7]}. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (CrCl) 15-5 ml/min) wird eine Dosissenkung um 25 % empfohlen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte außerdem eine Dosissenkung für Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (CrCl < 15 ml/min). Die Daten in der Literatur für Patienten mit einer CrCl unter 15 ml/min, die sich Dialysen unterziehen, legen deutlich nahe, dass eine weitere Dosissenkung bei diesen Patienten erforderlich ist, wie von Inoue et al. (2004)^[8] geprüft wurde. Aus diesem Grund wurde ein Warnhinweis in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

In Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Gegenanzeigen) wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels die Aufnahme von Überempfindlichkeit und die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen vereinbart. Bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Lebendimpfstoffen ist insbesondere anzumerken, dass Immunsuppression eine häufige Nebenwirkung von Etoposid ist, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels als sehr häufig angegeben wird. Stillen wurde als Gegenanzeige aufgenommen, da stillende Frauen das Stillen durch Milchprodukte ersetzen könnten, um ihre Kinder zu ernähren.

Die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wurden in Abschnitt 4.4, wo sie in einigen oder den meisten nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bereits enthalten sind, harmonisiert: intraindividuelle Variabilität, Myelosuppression, sekundäre Leukämie, Überempfindlichkeit, Reaktion an der Injektionsstelle, niedriger Albuminspiegel im Serum, eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion, Tumorlyse-Syndrom und mutagenes Potenzial.

³ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol*. 1982; 33: 223-238.

⁴ Arbus 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)].

In Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden die Wechselwirkungen, die gegenwärtig in den meisten nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind, im harmonisierten Text beibehalten.

In Bezug auf Abschnitt 4.6 zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit wurden Informationen, die sich an Frauen im gebärfähigen Alter richten, hinsichtlich der Empfängnisverhütung beim Mann und der Frau aufgenommen. Der Abschnitt zur Schwangerschaft wurde in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien überarbeitet^[9]. In Bezug auf die Stillzeit ist anzumerken, dass Etoposid in die Muttermilch übergeht (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Stillen wurde zu den Gegenanzeigen hinzugefügt. Der Text zum Stillen wurde entsprechend geändert. Der CHMP stellte auch fest, dass Etoposid die männliche Fertilität senken kann. Es wurde ein Text in diesen Abschnitt aufgenommen, der nahelegt, eine Konservierung der Spermien in Erwägung zu ziehen.

Es wurden zudem kleinere Änderungen in die übrigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen. Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widerspiegelt, wo dies relevant ist; die meisten Abschnitte wurden jedoch der nationalen Vervollständigung überlassen. Die Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden bei Relevanz für den Anwender auch in die Packungsbeilage aufgenommen und vom CHMP befürwortet.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Produktinformationen.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Produktinformationen wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Vepesid und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die übrigen Abschnitte der Produktinformationen.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformationen.
- Der Ausschuss vereinbarte harmonisierte Produktinformationen für Vepesid und zugehörige Bezeichnungen.

empfohl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Produktinformation für Vepesid und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vepesid und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, weiterhin positiv ist.

⁹ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).