

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Etoposidefosfaat voor injectie wordt geleverd als een niet-pyrogeen gevriesdroogd poeder voor reconstitutie en/of verdunning met een geschikt parenteraal medium vóór intraveneuze (i.v.) toediening en is beschikbaar als een steriele flacon met een enkele dosis van 114 mg etoposidefosfaat (overeenkomend met 100 mg etoposide) en een apothekersbultflacon met 1140 mg etoposidefosfaat (overeenkomend met 1000 mg etoposide) (alleen in Duitsland).

Etopophos bevat etoposidefosfaat, een prodrug van etoposide die *in vivo* snel wordt omgezet in etoposide. Etoposide is een semisynthetisch derivaat van podofyllotoxine dat dubbelstrengs DNA breekt door middel van interactie met DNA-topoisomerase II of door de vorming van vrije radicalen. Etoposide wordt gebruikt voor de behandeling van verscheidene neoplastische ziekten. Het middel kreeg voor het eerst Europese goedkeuring in Zweden op 12 april 1996. Etopophos is momenteel goedgekeurd in DE, FR, SE en UK.

Etopophos en verwante namen komt voor op de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de CMD(h), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG.

Vanwege de uiteenlopende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de toelating van het bovengenoemde product, stelde de Europese Commissie het CHMP/Europees Geneesmiddelenbureau op 14 oktober 2015 in kennis van een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Etopophos en verwante namen om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatie weg te nemen en zo deze productinformatie in de hele EU te harmoniseren.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De gewijzigde indicaties in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) zijn:

- testiskanker: eerstelijns, recidiverende of refractaire testiskanker;
- kleincellige longkanker;
- hodgkinlymfoom;
- non-hodgkinlymfoom;
- acute myeloïde leukemie;
- zwangerschapsgerelateerde trofoblasttumor;
- ovariumkanker: niet-epitheliale ovariumkanker en platinaresistente/refractaire epitheliale ovariumkanker.

Pediatrie indicaties werden overeengekomen in de volgende indicaties:

- Hodgkin-lymfoom;
- non-Hodgkin-lymfoom;
- acute myeloïde leukemie.

Wat betreft de dosering, rubriek 4.2 van de SPC, werden de doses geharmoniseerd voor alle indicaties en patiëntenpopulaties - volwassenen en pediatrie patiënten.

De aanbevolen dosis bij volwassen patiënten is 50 tot 100 mg/m²/dag op dag 1 tot en met 5, in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor de klinische praktijk. Indien toegediend op drie

dagen (bijv. dag 1, 3 en 5) kan de dagdosis die meestal wordt gebruikt echter ook 100 tot 120 mg/m² om de 3 tot 4 weken zijn in combinatie met andere geneesmiddelen die bij de te behandelen ziekte geïndiceerd zijn.

Bij pediatrische patiënten met de diagnose Hodgkin-lymfoom, non-Hodgkin-lymfoom of acute myeloïde leukemie was de aanbeveling van het CHMP het bereik van 75 tot 150 mg/ m²/dag gedurende 2 tot 5 dagen in combinatie met andere antineoplastische middelen zoals ondersteund in studies die zijn uitgevoerd door belangrijke internationale groepen zoals onder meer de German Society of Paediatric Oncology and Haematology - Hodgkin's Disease, de Children's Cancer Group en de European Organization of Research and Treatment of Cancer - Children Leukaemia Group. Het behandelingschema en de dosering in deze pediatrische indicaties moet echter worden gekozen overeenkomstig de plaatselijke zorgstandaard.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kwam het CHMP overeen dat dosisverlaging niet wordt aanbevolen bij een creatinineklaring > 50 ml/min, zoals ondersteund door de beschikbare literatuur^{[1][2][3][4][5]}. Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCl) 15-50 ml/min) wordt een dosisverlaging van 25% aanbevolen. De houder van de handelsvergunning besprak ook een dosisverlaging voor patiënten met nierziekte in het eindstadium (CrCl < 15 ml/min). De gegevens in de literatuur voor patiënten met een CrCl van minder dan 15 ml/min die dialyseren wijzen er sterk op dat verdere dosisverlaging bij deze patiënten noodzakelijk is, zoals beoordeeld door Inoue *et al.* (2004)^[6]. Door middel van een waarschuwing in rubriek 4.2 van de SPC is hieraan aandacht gegeven.

Overgevoeligheid is toegevoegd als contra-indicatie in rubriek 4.3 van de SPC, in overeenstemming met de SPC-richtlijn. Aangezien immunosuppressie een zeer vaak voorkomende bijwerking van etoposide is, is gelijktijdig gebruik van levende vaccins toegevoegd als contra-indicatie, eveneens in overeenstemming met de SPC-richtlijn. Ten slotte is borstvoeding ook opgenomen als contra-indicatie met een verwijzing naar rubriek 4.6 van de SPC, waar borstvoeding nader wordt beschreven.

De volgende speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik zijn in rubriek 4.4 geharmoniseerd, waar ze al in enkele of de meeste nationale SPC's waren opgenomen: myelosuppressie, secundaire leukemie, overgevoeligheid, reactie op de injectieplaats, laag serumalbumine, verminderde nier- en leverfunctie, tumorlyssyndroom en mutageniteit.

In rubriek 4.5 van de SPC zijn de interacties die in het merendeel van de huidige nationale SPC's waren beschreven gehandhaafd in de geharmoniseerde tekst.

Met betrekking tot Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, rubriek 4.6 van de SPC, werd voor vrouwen die zwanger kunnen worden informatie opgenomen met betrekking tot anticonceptie bij mannen en vrouwen. De rubriek Zwangerschap is gewijzigd in overeenstemming met de relevante richtlijn^[7]. Met betrekking tot borstvoeding is informatie over het feit dat etoposide in de melk wordt uitgescheiden (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) toegevoegd. Omdat vrouwen die borstvoeding geven borstvoeding kunnen vervangen door zuivelproducten om hun kind te voeden is de

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

² Arbuuck 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, blz. 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).

tekst dienovereenkomstig gewijzigd. Het CHMP merkte ook op dat etoposide de mannelijke vruchtbaarheid kan doen verminderen. In deze rubriek is een tekst opgenomen dat het opslaan van sperma kan worden overwogen.

Er werden kleine wijzigingen opgenomen in de overige rubrieken van de SPC. De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen, voor zover relevant, consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd. De veranderingen in de SPC, die door het CHMP werden onderschreven, werden ook weergegeven in de bijsluiters, voor zover ze relevant waren voor de gebruiker.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- de basis voor de verwijzing was de harmonisatie van de productinformatie;
- de productinformatie die de vergunninghouder heeft voorgesteld, is beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;
- het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG bestudeerd;
- het Comité heeft de verschillen die zijn geïdentificeerd in de kennisgeving voor Etopophos en verwante namen bestudeerd, evenals de overige rubrieken van de productinformatie;
- het Comité heeft alle gegevens beoordeeld die door de houder van de handelsvergunning zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- het Comité heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Etopophos en verwante namen;

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Etopophos en verwante namen (zie bijlage I).

Het CHMP concludeerde daarom dat de baten-risicoverhouding van Etopophos en verwante namen gunstig blijft, behoudens doorvoering van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.