

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Etoposidfosfat injektion levereras som ett icke-pyrogent frystorkat pulver avsett för beredning och/eller spädning med en lämplig parenteral vehikel före intravenös (i.v.) administrering och finns som 114 mg etoposidfosfat (motsvarar 100 mg etoposid) enkeldos steril injektionsflaska och 1140 mg etoposidfosfat (motsvarande 1000 mg etoposid) bulkinjektionsflaska för apotek (endast Tyskland).

Etopophos innehåller etoposidfosfat, en fördrog till etoposid som snabbt omvandlas till etoposid in vivo. Etoposid är ett semisyntetiskt derivat av podofyllotoxin som bryter upp dubbelsträngat DNA genom en interaktion med DNA-topoisomeras II, eller genom bildningen av fria radikaler. Etoposid används vid behandlingen av olika neoplastiska sjukdomar. Det första europeiska godkännandet var i Sverige den 12 april 1996. Etopophos är för närvarande godkänt i DE, FR, SE och UK.

Etopophos och associerade namn inkluderades i den förteckning över läkemedel för vilka harmoniserade produktresuméer ska utarbetas. CMD(h) upprättade förteckningen i enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG.

På grund av de olika beslut som medlemsstaterna har fattat vad gäller godkännandet av ovanstående läkemedel, lämnade Europeiska kommissionen den 14 oktober 2015 in en anmälan om hänskjutning till CHMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Etopophos och associerade namn, för att åtgärda skillnaderna mellan de nationellt godkända produktinformationerna och därmed harmonisera produktinformationerna inom EU.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

De ändrade indikationerna i avsnitt 4.1 i produktresumén är:

- Testikelcancer: första linjen, återkommande eller refraktär testikelcancer
- Småcellig lungcancer
- Hodgkin lymfom
- Non-Hodgkin lymfom
- Akut myeloisk leukemi
- Trofoblastisk neoplasi under graviditeten
- Äggstockscancer: icke-epitelial äggstockscancer och platina-resistent/refraktär epitelial äggstockscancer

Pediatrika indikationer avtalades för följande indikationer:

- Hodgkin lymfom
- Non-Hodgkin lymfom
- Akut myeloisk leukemi

Vad gäller doseringen, avsnitt 4.2 i produktresumén, harmoniserades doserna för alla indikationer och patientpopulationer – vuxna och pediatrika.

Den rekommenderade dosen till vuxna patienter är 50–100 mg/m²/dag under dag 1–5 i enlighet med de aktuella vägledningarna för klinisk praxis, men vid administrering under tre dagar (t.ex. dag 1, 3 och 5) kan den dagliga dos som oftast används vara 100–120 mg/m² var 3:e till 4:e vecka i kombination med andra läkemedel som är indikerade vid sjukdomen som behandlas.

Hos pediatrika patienter med diagnosen Hodgkin lymfom, non-Hodgkin lymfom eller akut myeloisk leukemi, rekommenderade CHMP ett intervall på 75–150 mg/m²/dag under 2–5 dagar i kombination med andra antineoplastiska medel i enlighet med studier som utförts av större internationella grupper såsom "The German Society of Paediatric Oncology and Haematology Hodgkin's Disease", "The Children's Cancer Group" och "The European Organization of Research and Treatment of Cancer", "Children's Leukaemia Group". Vid dessa pediatrika indikationer bör dock behandlingsregimen och doseringen väljas i enlighet med lokal standardbehandling.

Till patienter med nedsatt njurfunktion enades CHMP om att inte rekommendera en dosminskning när kreatininclearance är > 50 ml/min vilket stöds av tillgänglig litteratur^{[1][2][3][4][5]}. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) 15–50 ml/min) rekommenderas en dosminskning på 25 procent. Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade även en dosminskning för patienter med terminal njursvikt (CrCl < 15 ml/min). Uppgifterna i litteraturen för patienter med CrCl under 15 ml/min och som står på dialys tyder starkt på att ytterligare dosminskning behövs för dessa patienter enligt granskningen av Inoue et al. (2004)^[6]. Detta har åtgärdats med en varning i avsnitt 4.2 i produktresumén.

Överkänslighet har lagts till som en kontraindikation i avsnitt 4.3 i produktresumén i linje med riktlinjen för produktresuméer. Eftersom immunsuppression är en mycket vanlig biverkning till etoposid, har samtidig användning av levande vacciner lagts till som en kontraindikation, vilket även är i linje med riktlinjen för produktresuméer. Slutligen har amning också lagts till som en kontraindikation med en hänvisning till avsnitt 4.6 i produktresumén där amning beskrivs närmare.

Följande särskilda varningar och försiktighet har harmoniserats i avsnitt 4.4 där de redan ingick i vissa eller de flesta av de nationella produktresuméerna: myelosuppression, sekundär leukemi, överkänslighet, reaktion på injektionsstället, lågt serumalbumin, nedsatt njur- och leverfunktion, tumörllyssyndrom och mutagen potential.

I avsnitt 4.5 i produktresumén har interaktionerna som dokumenterats i de flesta nuvarande nationella produktresuméerna behållits i den harmoniserade texten.

Vad gäller fertilitet, graviditet och amning i produktresuméns avsnitt 4.6, infördes information till kvinnor i fertil ålder om födelsekontroll hos män och kvinnor. Avsnittet om graviditet har ändrats i enlighet med den relevanta vägledningen^[7]. Vad gäller amning har information om att etoposid utsöndras i mjölken (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) lagts till. Då ammande kvinnor kan ersätta amningen med mejeriprodukter för att mata sitt barn har texten ändrats i enlighet med detta. CHMP noterade även att etoposid kan minska den manliga fertiliteten. En text om att överväga bevarandet av spermier har tagits med i detta avsnitt.

Mindre ändringar har gjorts i de återstående avsnitten i produktresumén. Ändringar som infördes i produktresumén återgavs i relevanta fall genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt har

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 reanl 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).

lämnats orörda för nationell anpassning. Ändringarna i produktresumén, när de är relevanta för användaren, har även återgetts i bipacksedeln och godkänts av CHMP.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktinformationen.
- Produktresumén som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de avvikelser som hade identifierats i anmälan för Etopophos och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén granskade samtliga data som har lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktinformation för Etopophos och associerade namn.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Etopophos och associerade namn (se bilaga I).

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Etopophos och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.