

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Vepesid innehåller etoposid, ett semisyntetiskt derivat av podofyllotoxin som bryter upp dubbelsträngat DNA genom en interaktion med DNA-topoisomeras II, eller genom bildningen av fria radikaler. Vepesid finns som 50 mg och 100 mg kapslar för oral användning. Etoposid används vid behandlingen av olika neoplastiska sjukdomar. Det första europeiska godkännandet var i NL den 29 maj 1981. Produkten godkändes sedan i AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI och UK.

Vepesid 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 Vepesid och associerade namn, för att åtgärda skillnaderna mellan de nationellt godkända produktinformationerna och därmed harmonisera de olika produktinformationerna inom EU.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

De ändrade indikationerna i avsnitt 4.1 i produktresumén är:

- Återkommande eller refraktär testikelcancer
- Småcellig lungcancer
- Hodgkin lymfom
- Non-Hodgkin lymfom
- Akut myeloisk leukemi
- Äggstockscancer: icke-epitelial äggstockscancer och platina-resistent/refraktär epitelial äggstockscancer

Alla 17 produktresuméer anger i avsnitt 4.2, avseende doseringen, att den orala dosen av etoposid kapslar bygger på den rekommenderade intravenösa (i.v.) dosen och nämner att biotillgängligheten behöver övervägas vid förskrivning, eftersom den varierar från patient till patient. Avsnittet om dosering hos vuxna innehåller uppgifter om monoterapi, kombinationsbehandling, ett alternativt doseringsschema och dosjusteringar vid ett lågt antal neutrofiler. Säkerhet och effekt av Vepesid och associerade namn för barn under 18 års ålder har inte fastställts.

Baserat på data om biotillgängligheten^{[1][2]}, är den rekommenderade orala dosen 100–200 mg/m²/dag under dag 1–5 i en cykel på 21 eller 28 dagar; eller 200 mg/m²/dag under tre dagar (oftast dag 1–3 eller dag 1, 3 och 5) i en cykel på 21 eller 28 dagar.

De tillgängliga effektoppgifterna för etoposid vid de olika indikationerna är främst baserade på studier där etoposid användes intravenöst. Vid oral administrering har det konstaterats att variationen hos en och samma patient vad gäller exponeringen (dvs. mellan cykler) är tydligt större än efter intravenös administrering. Variationskoefficienten är cirka 30 procent vid oral administrering, jämfört med 10 procent vid intravenös administrering (variationen mellan patienter är liknande efter intravenös eller oral administrering, dvs. 30–40 procent).

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.

Ökad variation hos en och samma patient vid exponering kan leda till större variation i dosresponsförhållandet, dvs. leda till större variation i patienternas känslighet för att uppleva behandlingsrelaterad toxicitet från en cykel till nästa, och påverkar potentiellt behandlingens totala effekt hos vissa patienter. Det är därför viktigt att fördelarna av den orala administreringsvägen noga vägs mot nackdelarna av större variation hos en och samma patient vid exponering efter oral administrering, vilket ska utvärderas individuellt. Detta är särskilt relevant när patienter får kurativ behandling (t.ex. för testikelcancer). CHMP enades därför om att ytterligare information bör tas med i avsnitt 4.2 och 4.4 för att informera läkarna om de potentiella nackdelarna med oral jämfört med intravenös administrering av etoposid.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion enades CHMP om att inte rekommendera en dosminskning när kreatininclearance är > 50 ml/min vilket stöds av tillgänglig litteratur^{[3][4][5][6][7]}. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) 15–5 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 patienter enligt granskningen av Inoue et al. (2004)^[8]. Detta har åtgärdats med en varning i avsnitt 4.2 i produktresumén.

I avsnitt 4.3 i produktresumén, kontraindikationer, har införandet av överkänslighet och samtidig användning av levande vacciner avtalats eftersom dessa är i linje med riktlinjerna för produktresuméer. I synnerhet vid samtidig användning av levande vacciner är immunsuppression en vanlig biverkning till etoposid och betecknas som mycket vanlig i produktresumén. Amning har tagits med som en kontraindikation, då ammande kvinnor kan ersätta amningen med mejeriprodukter för att mata sitt barn.

Följande särskilda varningar och försiktighet har harmoniserats i avsnitt 4.4 där de redan ingick i vissa eller de flesta av de nationella produktresuméerna: variation hos en och samma patient, myelosuppression, sekundär leukemi, överkänslighet, reaktion på injektionsstället, lågt serumalbumin, nedsatt njur- och leverfunktion, tumörlyssyndrom 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^[9]. Vad gäller amning, utsöndras etoposid i mjölken (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) och den lagts in som en kontraindikation. Texten om amning har 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

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).

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 innehavarna 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 Vepesid och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktinformation för Vepesid och associerade namn.

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

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