

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): etoposide

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 1 June 2023.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 28 September 2023.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.8 of the SmPC to add a footnote about opportunistic infections and pneumocystis jirovecii pneumonia. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.4 of the SmPC to add in-line filter use as risk factor for hypersensitivity reactions. This update is not applicable for etoposide phosphate containing products and oral formulations. An update of the Package leaflet is not needed.



The Icelandic, of Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) do agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing etoposide not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Etoposid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Hinsichtlich der verfügbaren Daten zu opportunistischen Infektionen aus klinischen Studien, der Literatur und Spontanmeldungen, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, und im Hinblick eines plausiblen Wirkmechanismus geht der PRAC davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Etoposid und opportunistischen Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Etoposid enthalten, entsprechend anzupassen ist.

Hinsichtlich der verfügbaren Daten aus der Literatur zu einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei Anwendung eines Inlinefilters bei der Verabreichung geht der PRAC davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Etoposid (nicht Etoposidphosphat) bei Anwendung eines Inlinefilters und diesem erhöhten Risiko zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Etoposid (nicht Etoposidphosphat) zur i.v. Verabreichung enthalten, entsprechend anzupassen ist.

Nach Prüfung der Empfehlungen des PRAC stimmt die CMDh den allgemeinen Schlussfolgerungen und Empfehlungsgründen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Etoposid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Etoposid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden (nur für Arzneimittel zur Injektion/Infusion, nicht für Arzneimittel, die Etoposidphosphat enthalten):

Überempfindlichkeit

Ärzte müssen sich des möglichen Auftretens einer anaphylaktischen Reaktion auf <ARZNEIMITTELNAME> bewusst sein, die sich durch Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmus, Dyspnoe und Hypotonie äußern und tödlich verlaufen kann. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. <ARZNEIMITTELNAME> muss sofort abgesetzt werden, anschließend sollten nach Ermessen des Arztes blutdrucksteigernde Arzneimittel, Kortikosteroide, Antihistaminika oder Plasmaexpander verabreicht werden. **Ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte allergische Reaktionen wurde beobachtet, wenn während der Verabreichung von Etoposid Inlinefilter verwendet wurden. Inlinefilter sollten nicht verwendet werden.**

- Abschnitt 4.8

Unter der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sollte(n) bei allen Arzneimitteln, die Etoposid oder Etoposidphosphat enthalten, die folgende(n) Nebenwirkung(en) ergänzt werden:

- Infektion*

***einschließlich opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie**

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

- Infektion **(einschließlich Infektionen, die bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem beobachtet werden, wie z. B. eine Lungeninfektion, die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie genannt wird)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27.11.2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25.01.2024