

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El etopósido fosfato inyectable se suministra en forma de polvo liofilizado apirógeno para reconstitución y/o dilución con un vehículo parenteral adecuado antes de su administración intravenosa (IV) y se presenta en un vial estéril con una dosis única de 114 mg de etopósido fosfato (equivalente a 100 mg de etopósido) y en un vial de granel de farmacia con 1 140 mg de etopósido fosfato (equivalente a 1 000 mg de etopósido) (solo en Alemania).

Etopophos contiene etopósido fosfato, un profármaco del etopósido que se convierte rápidamente en etopósido *in vivo*. El etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina que rompe el ADN de doble cadena mediante su interacción con la topoisomerasa II del ADN o mediante la formación de radicales libres. El etopósido está indicado para el tratamiento de diferentes enfermedades neoplásicas. La primera autorización europea fue en Suecia el 12 de abril de 1996. Etopophos está aprobado actualmente en DE, FR, SE y UK.

Etopophos y denominaciones asociadas se incluyó en la lista de productos afectados por una armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), redactada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

Debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros con respecto a la autorización del los producto mencionado, la Comisión Europea notificó al CHMP/Agencia Europea de Medicamentos el 14 de octubre de 2015 el inicio de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para Etopophos y denominaciones asociadas con el fin de solucionar las diferencias en la información sobre el producto autorizada por procedimientos nacionales y armonizar así la información del producto en toda la UE.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Las indicaciones modificadas en la sección 4.1 del resumen de las características del producto (RCP) son:

- Cáncer testicular: cáncer testicular en primera línea, recurrente o refractario.
- Cáncer de pulmón microcítico.
- Linfoma de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Leucemia mielógena aguda.
- Neoplasia trofoblástica gestacional.
- Cáncer de ovario: cáncer de ovario no epitelial y cáncer de ovario epitelial resistente al platino/refractario.

Se acordaron las siguientes indicaciones pediátricas:

- Linfoma de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Leucemia mielógena aguda.

En cuanto a la posología, sección 4.2 del RCP, se han armonizado las dosis para todas las indicaciones y poblaciones de pacientes, tanto adultas como pediátricas.

La dosis recomendada en pacientes adultos es de 50 a 100 mg/m²/día los días 1 a 5, en consonancia con las directrices clínicas actuales; no obstante, cuando se administra en tres días (p. ej., días 1, 3 y 5), la dosis diaria más habitual puede ser de 100 a 120 mg/m² cada 3 o 4 semanas en combinación con otros medicamentos indicados en la enfermedad que se vaya a tratar.

En pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o leucemia mieloide aguda, el CHMP recomendó el intervalo de 75 a 150 mg/m²/día durante 2 a 5 días en combinación con otros antineoplásicos, que es la posología respaldada en los estudios realizados por los principales grupos internacionales, como la Sociedad Alemana de Oncología Pediátrica y Enfermedad de Hodgkin Hematológica, el Grupo Oncológico Infantil y el Grupo de Leucemia Infantil de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, entre otras. Sin embargo, el régimen de tratamiento y la posología en estas indicaciones pediátricas deben elegirse siguiendo las normas asistenciales locales.

En los pacientes con insuficiencia renal, el CHMP acordó no recomendar una reducción de la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/min, lo que está respaldado por la bibliografía disponible^{[1][2][3][4][5]}. En la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15-50 ml/min) se recomienda reducir la dosis en un 25 %. El TAC también examinó la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal terminal (CrCl < 15 ml/min). Los datos de la bibliografía correspondientes a los pacientes con un CrCl inferior a 15 mL/min y en diálisis indican claramente que se necesita una reducción adicional de la dosis en estos casos, según la revisión de Inoue et al. (2004)^[6]. Este aspecto se ha abordado mediante una advertencia en la sección 4.2 del RCP.

Se ha añadido la hipersensibilidad como contraindicación en la sección 4.3 del RCP, en consonancia con la directriz del RCP. La inmunosupresión es un efecto adverso muy frecuente del etopósido, por lo que se ha añadido como contraindicación el uso concomitante de vacunas con microbios vivos, lo que también refleja la directriz del RCP. Por último, también se ha incluido la lactancia como contraindicación junto con una referencia a la sección 4.6 del RCP, en la que se describe más detenidamente la lactancia.

Se han armonizado en la sección 4.4 las siguientes advertencias y precauciones especiales de uso, que ya se habían incluido en algunos o casi todos los RCP nacionales: mielosupresión, leucemia secundaria, hipersensibilidad, reacción en el lugar de la inyección, albúmina sérica baja, insuficiencia hepática y renal, síndrome de lisis tumoral y potencial mutágeno.

En la sección 4.5 del RCP se han mantenido en el texto armonizado las interacciones que se habían documentado en la mayoría de los RCP nacionales actuales.

En lo que respecta a la fertilidad, embarazo y lactancia, sección 4.6 del RCP, se ha incluido información dirigida a las mujeres en edad fértil relativa a la anticoncepción en varones y mujeres. La sección sobre el embarazo se ha modificado en consonancia con la directriz pertinente^[7]. En relación con lactancia, se ha añadido información sobre el hecho de que el etopósido se excreta en la leche

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

² Arbusk 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, 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).

(Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Dado que las mujeres lactantes podrían sustituir la lactancia materna por productos artificiales para alimentar a sus hijos, se ha modificado el texto en consecuencia. El CHMP señaló además que el etopósido puede reducir la fertilidad masculina. Se ha añadido en esta sección una nota acerca de la posibilidad de conservar el semen.

En las restantes secciones del RCP se han incluido cambios de menor importancia. Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado sistemáticamente en las partes correspondientes del etiquetado; sin embargo, la mayoría de las secciones se completarán en cada país. Cuando son importantes para el usuario, los cambios del RCP se han reflejado también en el prospecto y han sido aprobados por el CHMP.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización de la información sobre el producto;
- Se ha evaluado la información sobre el producto propuesta por los titulares de las autorizaciones de comercialización a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;
- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Etopophos y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Etopophos y denominaciones asociadas.

El CHMP recomendó modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluye en el anexo III la información sobre el producto para Etopophos y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Etopophos y denominaciones asociadas sigue siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.