

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O fosfato de etoposido injetável é fornecido na forma de um pó liofilizado não pirogénico para reconstituição e/ou diluição com um veículo parentérico adequado antes de administração intravenosa (IV) e está disponível como frasco estéril de dose única de 114 mg de fosfato de etoposido (equivalente a 100 mg de etoposido) e como frasco para várias doses de 1140 mg de fosfato de etoposido (equivalente a 1000 mg de etoposido) (apenas na Alemanha).

O Etopophos contém fosfato de etoposido, um pró-fármaco do etoposido que é rapidamente convertido em etoposido *in vivo*. O etoposido é um derivado semissintético da podofilotoxina, que quebra o ADN de cadeia dupla através de uma interação com a topoisomerase de ADN II ou através da formação de radicais livres. O etoposido é utilizado no tratamento de várias doenças neoplásicas. A primeira aprovação europeia foi na Suécia em 12 de abril de 1996. O Etopophos encontra-se aprovado nos seguintes países: DE, FR, SE e UK.

O Etopophos e nomes associados foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM), redigida pelo CMDh, nos termos do artigo 30.º, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Comissão Europeia notificou o CHMP/a Agência Europeia de Medicamentos, em 14 de outubro de 2015, relativamente a um procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE para o Etopophos e nomes associados, com vista a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos autorizados a nível nacional e, assim, harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

As indicações revistas na secção 4.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) são:

- Cancro testicular: primeira linha, cancro testicular recorrente ou refratário
- Cancro do pulmão de pequenas células
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda
- Neoplasia trofoblástica gestacional
- Cancro dos ovários: cancro dos ovários não epitelial e cancro dos ovários epitelial resistente/refratário à platina

Foram acordadas indicações pediátricas nas seguintes indicações:

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda

Relativamente à posologia, secção 4.2 do RCM, as doses foram harmonizadas para todas as indicações e populações de doentes — adultos e pediátricos.

A dose recomendada em doentes adultos é de 50 a 100 mg/m²/dia nos dias 1 a 5 de acordo com as atuais diretrizes da prática clínica; contudo, quando administrada em três dias (p. ex. dias 1, 3 e 5), a

dose diária que é mais frequentemente utilizada pode ser de 100 a 120 mg/m² a cada 3 a 4 semanas em associação com outros medicamentos indicados na doença a tratar.

Em doentes pediátricos diagnosticados com linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin ou leucemia mieloide aguda, o CHMP recomendou o intervalo de 75 a 150 mg/m²/dia durante 2 a 5 dias em associação com outros agentes antineoplásicos, conforme sustentado por estudos realizados por grupos internacionais importantes como o Grupo de Estudo da Doença de Hodgkin da Sociedade Alemã de Oncologia Pediátrica e Hematologia, o Grupo de Cancro Infantil (*The Children's Cancer Group*) e o Grupo de Leucemia Infantil da Organização Europeia de Investigação e Tratamento do Cancro, entre outros. No entanto, o regime de tratamento e a posologia nestas indicações pediátricas devem ser escolhidos de acordo com o padrão de cuidados local.

Em doentes com insuficiência renal, o CHMP concordou em não recomendar uma redução da dose quando a depuração da creatinina é > 50 ml/min, conforme sustentado pela literatura disponível^{[1][2][3][4][5]}. Na insuficiência renal (depuração da creatinina [CrCl] de 15-50 ml/min), é recomendada uma redução da dose de 25 %. O titular da AIM também discutiu uma redução da dose para doentes com doença renal terminal (CrCl < 15 ml/min). Os dados da literatura para doentes com CrCl inferior a 15 ml/min e sob diálise sugerem fortemente que é necessária uma maior redução da dose nestes doentes, tal como revisto por Inoue et al. (2004)^[6]. Isto foi abordado através de uma advertência na secção 4.2 do RCM.

A hipersensibilidade foi adicionada como uma contraindicação na secção 4.3 do RCM, de acordo com a diretriz relativa aos RCM. Dado que a imunossupressão é um efeito secundário muito frequente do etoposido, o uso concomitante de vacinas vivas foi adicionado como uma contraindicação, o que também está de acordo com a diretriz relativa aos RCM. Por fim, o aleitamento também foi incluído como uma contraindicação, com uma referência à secção 4.6 do RCM onde o aleitamento é descrito em maior detalhe.

As seguintes advertências e precauções especiais de utilização foram harmonizadas na secção 4.4, estando já incluídas em alguns ou na maioria dos RCM nacionais: mielossupressão, leucemia secundária, hipersensibilidade, reação no local da injeção, baixa albumina sérica, insuficiência renal e hepática, síndrome de lise tumoral e potencial mutagénico.

Na secção 4.5 do RCM, as interações que foram documentadas na maioria dos RCM nacionais atuais foram mantidas no texto harmonizado.

No que respeita à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6 do RCM), foi incluída informação dirigida a mulheres em idade fértil relativamente à contraceção em homens e mulheres. A secção relativa à gravidez foi revista de acordo com a diretriz relevante^[7]. No que respeita ao aleitamento, foi adicionada informação sobre o facto de o etoposido ser excretado no leite (Medications and Mothers' Milk [medicamentos e leite materno]: Thomas W. Hale). Dado que as mulheres a amamentar podem substituir a amamentação por produtos lácteos para alimentar o seu bebé, o texto foi alterado em

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, 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).

conformidade. O CHMP também observou que o etoposido poderá diminuir a fertilidade masculina. Foi incluído nesta secção um texto para se considerar a conservação de esperma.

Foram incluídas alterações menores nas restantes secções do RCM. As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional. As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, foram também refletidas no FI e aprovadas pelo CHMP.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento.
- A informação do medicamento proposta pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité.
- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Etopophos e nomes associados, bem como nas restantes secções da informação do medicamento.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento.
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para o Etopophos e nomes associados.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para o Etopophos e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Etopophos e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.