

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Vepesid contiene etopósido, 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. Vepesid se presenta en cápsulas de 50 mg y 100 mg para administración oral. El etopósido está indicado para el tratamiento de diferentes enfermedades neoplásicas. La primera autorización europea fue en NL el 29 de mayo de 1981. El producto se aprobó posteriormente en AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI y UK.

Vepesid 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 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 Vepesid 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 recurrente o refractario.
- Cáncer de pulmón microcítico.
- Linfoma de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Leucemia mielógena aguda.
- Cáncer de ovario: cáncer de ovario no epitelial y cáncer de ovario epitelial resistente al platino/refractario.

En lo referente a la posología, los 17 RCP indican en la sección 4.2 que la dosis oral de etopósido en cápsulas se basa en la dosis intravenosa (IV) recomendada y mencionan la necesidad de tener en cuenta la biodisponibilidad a la hora de recetar el medicamento, ya que varía en cada paciente. La sección de posología en adultos contiene detalles sobre la monoterapia, el tratamiento combinado, una pauta posológica alternativa y los ajustes de la dosis en caso de un recuento bajo de neutrófilos. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Vepesid y denominaciones asociadas en niños y adolescentes menores de 18 años.

Teniendo en cuenta los datos de biodisponibilidad^{[1][2]}, la dosis oral recomendada es de 100 a 200 mg/m²/día los días 1-5 en un ciclo de 21 o 28 días; o bien 200 mg/m²/día en tres días (casi siempre los días 1 a 3 o bien 1, 3 y 5) en un ciclo de 21 o 28 días.

Los datos de eficacia disponibles sobre el etopósido en las distintas indicaciones se basan en estudios en los que el etopósido se administró por vía intravenosa. Se ha observado que, con la administración oral, la variabilidad intraindividual en la exposición (es decir, entre ciclos) es claramente mayor que tras la administración intravenosa. El coeficiente de variación oscila en torno al 30 % con la administración oral, en comparación con el 10 % con la administración intravenosa

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.

(la variabilidad interindividual es semejante después de la administración intravenosa u oral, es decir, 30-40 %).

El aumento de la variabilidad intraindividual en la exposición puede producir una mayor variabilidad en la relación entre dosis y respuesta, es decir, una mayor variabilidad en la sensibilidad de los pacientes a la toxicidad relacionada con el tratamiento de un ciclo a otro, y podría afectar a la eficacia global del tratamiento en algunos pacientes. Por este motivo, es fundamental sopesar minuciosamente las ventajas de la vía de administración oral frente a los inconvenientes de una mayor variabilidad intraindividual en la exposición tras la administración oral, lo que debe evaluarse de manera individual. Esto tiene interés especial cuando se trata a los pacientes con fines curativos (p. ej., para el cáncer testicular). Por este motivo, el CHMP aceptó incluir información adicional en las secciones 4.2 y 4.4 para informar a los médicos sobre los posibles inconvenientes de la administración oral de etopósido frente a la intravenosa.

En los pacientes con insuficiencia renal, el CHMP acordó no recomendar una reducción de la dosis cuando el aclaramiento de creatinina sea > 50 ml/min, lo que está respaldado por la bibliografía disponible^{[3][4][5][6][7]}. En la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) de 15-5 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)^[8]. Este aspecto se ha abordado mediante una advertencia en la sección 4.2 del RCP.

En la sección 4.3 del RCP, Contraindicaciones, se ha acordado la inclusión de hipersensibilidad y uso concomitante de vacunas con microbios vivos, ya que ambos reflejan las directrices del RCP. En concreto, la inmunosupresión es un efecto adverso habitual del etopósido con el uso concomitante de vacunas con microbios vivos que figura en la categoría de muy frecuente del RCP. Se ha incluido la lactancia como contraindicación, ya que las mujeres lactantes pueden sustituir la lactancia materna por productos artificiales para alimentar a su hijo.

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: variabilidad intraindividual, 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^[9]. En cuanto a la lactancia, el etopósido se excreta en la leche (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale) y se ha incluido como contraindicación. El texto sobre la lactancia se ha modificado en

³ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe W, et al.: "Nephrological complications of cancer therapy". *Contr Nephrol*. 1982;33:223-238.

⁴ Arbus 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 renal 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).

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 Vepesid 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 Vepesid 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 Vepesid y denominaciones asociadas (ver anexo I).

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