

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Etoposide fosfato per iniezione viene fornito sotto forma di polvere liofilizzata apirogena destinata alla ricostituzione e/o alla diluizione con un veicolo per preparazione parenterale idoneo prima della somministrazione endovenosa ed è disponibile in flacone sterile contenente una dose singola di 114 mg di etoposide fosfato (100 mg di equivalente dell'etoposide) e in flacone multidose da 1140 mg di etoposide fosfato (1000 mg di equivalente dell'etoposide) per farmacia (solo in Germania).

Etopophos contiene etoposide fosfato, un profarmaco di etoposide che viene rapidamente convertito in etoposide in vivo. L'etoposide è un derivato semisintetico della podofillotossina, che provoca rotture nel DNA a doppio filamento mediante un'interazione con le DNA topoisomerasi II o tramite la formazione di radicali liberi. Etoposide viene usato nel trattamento di varie malattie neoplastiche. Ha ottenuto la prima approvazione europea in Svezia il 12 aprile 1996. Etopophos è attualmente approvato in Germania, Francia, Svezia e Regno Unito.

Etopophos (e denominazioni associate) è stato incluso nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, stilato dal CMD(h), ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione del prodotto summenzionato, il 14 ottobre 2015 la Commissione europea ha notificato al CHMP/Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per Etopophos e denominazioni associate, al fine di risolvere le divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale e in tal modo armonizzare le diverse informazioni sul prodotto nell'UE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Le indicazioni riviste riportate nel paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono:

- carcinoma testicolare: prima linea, recidivante o refrattario
- carcinoma polmonare a piccole cellule
- linfoma Hodgkin
- linfoma non-Hodgkin
- leucemia mieloide acuta
- neoplasia trofoblastica gestazionale
- carcinoma dell'ovaio: carcinoma dell'ovaio non epiteliale e resistente al platino/carcinoma dell'ovaio epiteliale refrattario.

Le indicazioni pediatriche sono state concordate nelle seguenti indicazioni:

- linfoma Hodgkin;
- linfoma non-Hodgkin
- leucemia mieloide acuta

Per quanto riguarda la posologia, paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, le dosi sono state armonizzate per tutte le indicazioni e le popolazioni di pazienti, adulti e pediatrici.

La dose raccomandata nei pazienti adulti è di 50-100 mg/m²/giorno nei giorni 1-5 in linea con le linee guida correnti di pratica clinica, tuttavia, se somministrata per tre giorni (ad esempio, nei giorni 1, 3 e

5) la dose giornaliera più comunemente utilizzata può essere di 100-120 mg/m² ogni 3-4 settimane in combinazione con altri medicinali indicati nella malattia da trattare.

Nei pazienti pediatrici con diagnosi di linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin o leucemia mieloide acuta, il CHMP ha raccomandato l'intervallo di 75-150 mg/m²/giorno per 2-5 giorni in associazione ad altri agenti antineoplastici, come sostenuto da studi condotti da importanti gruppi internazionali quali, tra gli altri, la Società tedesca di oncologia pediatrica e della malattia ematologica Hodgkin, The Children's Cancer Group e The European Organization of Research and Treatment of Cancer Children Leukaemia Group. Tuttavia, il regime di trattamento e la posologia in queste indicazioni pediatriche dovrebbero essere scelti in base al protocollo di trattamento applicato a livello locale.

Nei pazienti con insufficienza renale, il CHMP ha convenuto di non raccomandare una riduzione della dose quando la clearance della creatinina è > 50 mL/min, come sostenuto dalla letteratura disponibile^{[1][2][3][4][5]}. In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina (CrCl) 15-50 mL/min) è raccomandata una riduzione della dose del 25%. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre discusso la necessità di una riduzione della dose per i pazienti con insufficienza renale terminale (CrCl <15mL/min). I dati presenti in letteratura per i pazienti con CrCl inferiore a 15 mL/min e sulla dialisi suggeriscono chiaramente che è necessaria un'ulteriore riduzione della dose in questi pazienti, come evidenziato da Inoue et al. (2004)^[6]. A tale proposito è stato fornito un avvertimento nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Nel paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata aggiunta come controindicazione l'ipersensibilità, in linea con la linea guida del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Poiché l'immunosoppressione è un effetto indesiderato molto comune dell'etoposide, l'uso concomitante di vaccini vivi è stato aggiunto come controindicazione, in linea con la linea guida del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Infine, anche l'allattamento è stato incluso come controindicazione, in riferimento al paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, in cui viene descritto ulteriormente l'allattamento.

Le seguenti avvertenze speciali e le precauzioni d'uso sono state armonizzate nel paragrafo 4.4 in cui sono state già incluse in alcuni o in gran parte dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti nazionali: mielosoppressione, leucemia secondaria, ipersensibilità, reazione nel punto di iniezione, bassa albumina sierica, funzionalità renale ed epatica compromessa, sindrome della lisi tumorale e potenziale mutageno.

Nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, le interazioni che sono state documentate nella maggior parte dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti nazionali sono state conservate nel testo armonizzato.

Per quanto riguarda la fertilità, la gravidanza e l'allattamento, paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, sono state incluse informazioni rivolte alle donne in età fertile per quanto riguarda la contraccezione maschile e femminile. Il paragrafo sulla gravidanza è stato riveduto in linea

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

² 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.

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 reanl 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)].

con la linea guida pertinente^[7]. Per quanto riguarda l'allattamento, sono state aggiunte informazioni sul fatto che l'etoposide viene escreto nel latte (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Poiché le donne in allattamento potrebbero sostituire l'allattamento al seno con latte artificiale per nutrire i propri figli, il testo è stato modificato di conseguenza. Il CHMP ha inoltre osservato che l'etoposide può diminuire la fertilità maschile. In questo paragrafo è stato incluso del testo che invita a prendere in considerazione la conservazione dello sperma.

Negli altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state incluse variazioni minori. Le relative sezioni dell'etichettatura sono state uniformate alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, tuttavia la maggior parte dei paragrafi è stata tralasciata affinché sia completata a livello nazionale. Le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, se pertinenti per l'utilizzatore, sono state riportate anche nel foglio illustrativo e approvate dal CHMP.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- le informazioni sul prodotto proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state valutate sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica in seno al comitato;
- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Etopophos e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Etopophos e denominazioni associate.

Il comitato ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono riportate nell'allegato III le informazioni sul prodotto per Etopophos e denominazioni associate (vedere allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Etopophos e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

⁷ Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMEA/CHMP/203927/2005).