

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O Vepesid contém etoposido, 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 Vepesid encontra-se disponível na forma de cápsulas de 50 mg e 100 mg para administração por via oral. O etoposido é utilizado no tratamento de várias doenças neoplásicas. A primeira aprovação europeia foi nos Países Baixos em 29 de maio de 1981. O medicamento foi subsequentemente aprovado nos seguintes países: AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, HR, IE, IT, LU, NO, RO, SE, SI e UK.

O Vepesid 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 Vepesid 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 recorrente ou refratário
- Cancro do pulmão de pequenas células
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda
- Cancro dos ovários: cancro dos ovários não epitelial e cancro dos ovários epitelial resistente/refratário à platina

Relativamente à posologia, todos os 17 RCM referem na secção 4.2 que a dose oral de cápsulas de etoposido é baseada na dose intravenosa (IV) recomendada e mencionam a necessidade de considerar a biodisponibilidade ao efetuar a prescrição, pois esta varia de doente para doente. A secção relativa à posologia para adultos contém detalhes sobre monoterapia, terapêutica de associação, esquema posológico alternativo e ajustes posológicos em caso de baixas contagens de neutrófilos. A segurança e a eficácia do Vepesid e nomes associados em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Com base nos dados relativos à biodisponibilidade^{[1][2]}, a dose oral recomendada é de 100 a 200 mg/m²/dia nos dias 1-5 num ciclo de 21 ou 28 dias; ou 200 mg/m²/dia em três dias (mais frequentemente os dias 1-3 ou os dias 1, 3 e 5) num ciclo de 21 ou 28 dias.

Os dados de eficácia disponíveis relativos ao etoposido nas diferentes indicações são baseados na sua maioria em estudos nos quais o etoposido foi utilizado por via intravenosa. Verificou-se que, com a administração por via oral, a variabilidade de exposição intradoente (ou seja, entre ciclos) é significativamente maior do que após a administração por via intravenosa. O coeficiente de variação é de cerca de 30

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.

O aumento da variabilidade de exposição intradoente poderá levar a uma maior variabilidade na relação dose-resposta, ou seja, conduzir a uma maior variabilidade na sensibilidade dos doentes para sofrerem toxicidade relacionada com o tratamento de ciclo a ciclo, e afetar potencialmente a eficácia global do tratamento em alguns doentes. Por este motivo, é crítico que as vantagens da administração por via oral sejam cuidadosamente ponderadas face às desvantagens da maior variabilidade de exposição intradoente após administração por via oral, que devem ser avaliadas numa base individual. Isto é particularmente relevante quando os doentes são tratados no cenário curativo (p. ex. para o cancro testicular). Assim sendo, o CHMP concordou em incluir informação adicional nas secções 4.2 e 4.4 para informar os médicos sobre as potenciais desvantagens da administração por via oral *versus* a administração por via intravenosa do etoposido.

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^{[3][4][5][6][7]}. 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)^[8]. Isto foi abordado através de uma advertência na secção 4.2 do RCM.

Na secção 4.3 «Contraindicações» do RCM, as inclusões de hipersensibilidade e do uso concomitante de vacinas vivas foram acordadas, pois estão de acordo com as diretrizes dos RCM. Especificamente, para o uso concomitante de vacinas vivas, a imunossupressão é um efeito secundário frequente do etoposido, indicado como muito frequente no RCM. O aleitamento foi incluído como uma contra-indicação, pois as mulheres a amamentar podem substituir a amamentação por produtos lácteos para alimentar o seu bebé.

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: variabilidade intradoente, 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^[9]. No que respeita ao aleitamento, o etoposido é excretado no leite (Medications and Mothers' Milk [medicamentos e leite materno]: Thomas W. Hale) e foi incluído como uma contra-indicação. O texto relativo à amamentação foi alterado em 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.

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

⁴ 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.

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).

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 pelos titulares 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 Vepesid 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 Vepesid 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 Vepesid e nomes associados (ver Anexo I).

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