

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Etoposida fosfat injectabilă este furnizată sub formă de pulbere liofilizată, apirogenă, pentru reconstituirea și/sau diluarea cu un vehicul parenteral adecvat înainte de administrarea intravenoasă (IV) și este disponibilă sub formă de flacon steril cu doză unică de 114 mg etoposidă fosfat (echivalent cu 100 mg etoposidă) și flacon farmaceutic vrac de 1 140 mg etoposidă fosfat (echivalent cu 1 000 mg etoposidă) (doar în Germania).

Etopofos conține etoposidă fosfat, un promedicament al etoposidei care este convertit rapid în etoposidă in vivo. Etoposida este un derivat semisintetic al podofilotoxinei care rupe ADN-ul dublu catenar prin intermediul unei interacțiuni cu ADN-topoizomeraza II sau prin formarea radicalilor liberi. Etoposida se utilizează în tratamentul diferitelor boli neoplazice. Prima aprobare europeană a fost acordată în Suedia la 12 aprilie 1996. În prezent, Etopofos este aprobat în DE, FR, SE și UK.

Etopofos și denumirile asociate a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMDh, în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE.

Ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului menționat mai sus, la 14 octombrie 2015, Comisia Europeană a notificat CHMP/Agencia Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Etopofos și denumirile asociate, pentru soluționarea divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizate la nivel național și pentru armonizarea în acest fel a divergențelor din informațiile referitoare la produs de pe întreg teritoriul UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Indicațiile revizuite de la punctul 4.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) sunt:

- Cancer testicular: cancer testicular de primă linie, recurent sau refractar
- Cancer pulmonar cu celule mici
- Limfom Hodgkin
- Limfom non-Hodgkin
- Leucemie mieloidă acută
- Neoplazie trofoblastică gestațională
- Cancer ovarian: cancer ovarian non-epitelial și cancer ovarian epitelial rezistent la platină/refractar

Au fost convenite următoarele indicații pediatrice:

- Limfom Hodgkin
- Limfom non-Hodgkin
- Leucemie mieloidă acută

În ceea ce privește dozele, la punctul 4.2 din RCP dozele au fost armonizate pentru toate indicațiile și populațiile de pacienți - adulți și copii.

Doza recomandată pentru pacienții adulți este de 50 până la 100 mg/m²/zi în zilele de la 1 până la 5, în conformitate cu recomandările actuale referitoare la practica clinică, însă atunci când este administrat în trei zile (de exemplu zilele 1, 3 și 5), doza zilnică cea mai frecvent folosită poate fi de

100 până la 120 mg/m² la fiecare 3 sau 4 săptămâni, în asociere cu alte medicamente indicate pentru boala tratată.

Pentru pacienții pediatrici diagnosticați cu limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin sau leucemie mieloidă acută, RCP-ul a recomandat intervalul de 75 până la 150 mg/ m²/zi timp de 2 până la 5 zile, în asociere cu alți agenți antineoplazici, conform studiilor efectuate de grupurile internaționale principale, cum sunt Societatea Germană de Oncologie și Hematologie Pediatrică - Boala Hodgkin, Grupul de oncologie pediatrică și Organizația Europeană de Cercetare și Tratament al Cancerului - Grupul pentru leucemie infantilă, printre altele. Cu toate acestea, schema de tratament și dozele pentru aceste indicații pediatrice trebuie alese conform standardelor de asistență locale.

Pentru pacienții cu insuficiență renală, CHMP a convenit să nu recomande reducerea dozei atunci când clearance-ul creatininei este > 50 ml/min, așa cum se susține în literatura de specialitate disponibilă^{[1][2][3][4][5]}. În cazul insuficienței renale [clearance-ul creatininei (CrCl) 15-50 ml/min] se recomandă reducerea dozei cu 25%. Deținătorul autorizației de punere pe piață a discutat și reducerea dozei pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal (CrCl < 15ml/min). Datele din literatura de specialitate referitoare la pacienții cu CrCl mai mic de 15 ml/min și cu dializă indică în mod clar necesitatea reducerii suplimentare a dozei pentru acești pacienți, conform analizei prezentate de Inoue et al. (2004)^[6]. Acest aspect a fost abordat printr-o avertizare la punctul 4.2 din RCP.

Hipersensibilitatea a fost adăugată ca o contraindicație la punctul 4.3 din RCP, în conformitate cu recomandările din RCP. Deoarece imunosupresia este o reacție adversă foarte frecventă a etoposidei, utilizarea concomitentă a vaccinurilor vii a fost adăugată ca o contraindicație, ceea ce corespunde recomandărilor din RCP. În cele din urmă, alăptarea a fost inclusă ca o contraindicație, cu o referire la punctul 4.6 din RCP, în care alăptarea este descrisă suplimentar.

Următoarele avertizări speciale și precauții de utilizare au fost armonizate la punctul 4.4, unde fuseseră deja incluse în unele sau în cele mai multe dintre RCP-urile naționale: mielosupresia, leucemia secundară, hipersensibilitatea, reacția la locul injectării, albumina serică redusă, insuficiența renală și hepatică, sindromul de liză tumorală și potențialul mutagen.

La punctul 4.5 din RCP, interacțiunile care au fost documentate în majoritatea RCP-urilor naționale actuale au fost menținute în textul armonizat.

În ceea ce privește fertilitatea, sarcina și alăptarea de la punctul 4.6 din RCP, au fost incluse informații adresate femeilor aflate la vârsta fertilă referitor la contracepția masculină și feminină. Secțiunea referitoare la sarcină a fost revizuită în conformitate cu recomandările relevante^[7]. Referitor la alăptare, au fost adăugate informații despre faptul că etoposida se excretă în lapte (Medications and Mothers' Milk: Thomas W. Hale). Având în vedere că femeile care alăptează pot înlocui alăptarea cu produse lactate pentru a-și hrăni copilul, textul a fost modificat corespunzător. De asemenea, CHMP a observat că etoposida poate reduce fertilitatea masculină. În această secțiune a fost inclus un text referitor la luarea în considerare a conservării spermei.

¹ Kreusser W, Herrmann R, Tschöpe 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 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).

La celelalte puncte din RCP au fost introduse modificări minore. Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, după caz, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național. Modificările aduse RCP-ului, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect și aprobate de CHMP.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Obiectul sesizării a constat în armonizarea informațiilor referitoare la produs;
- Informațiile referitoare la produs propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Etopofos și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte incluse în informațiile referitoare la produs;
- Comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la produs;
- Comitetul a convenit asupra armonizării informațiilor referitoare la produs pentru Etopofos și denumirile asociate,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la produs pentru Etopofos și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Etopofos și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.