Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
França	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro UE/EEE	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**Nome de fantasia**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Polónia	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane 500 mg polvo para solución para perfusión	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Clinigen Healthcare Ltd. Pitcairn House, Crown Square First Avenue, Burton-on-Trent, Staffordshire, DE14 2WW United Kingdom	Cardioxane	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foi apresentado um pedido de agrupamento de alterações de tipo II no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo para o Cardioxane 500 mg pó para solução para perfusão. As principais alterações solicitadas foram:

- o alargamento da indicação de «doentes adultos com cancro da mama avançado e/ou metastático» para «doentes com cancro»;
- a supressão da contraindicação em crianças e adolescentes.

O Estado-Membro de referência (EMR) é: FR.

Os Estados-Membros envolvidos (EME) são: CZ, DE, ES, IT, NL, PL e UK.

O procedimento de reconhecimento mútuo FR/H/0283/001/II/27G teve início em 28/11/2015.

O EMR considerou que nenhum dos dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) corroborava de modo suficiente o alargamento da indicação em adultos; por conseguinte, a primeira alteração solicitada relativa ao alargamento da indicação para «doentes com cancro» foi rejeitada.

Além disso, face aos dados apresentados, o EMR considerou não ser aceitável retirar completamente a contraindicação em crianças, como solicitado pelo titular da AIM. No entanto, o EMR considerou aceitável aliviar a contraindicação em crianças e propôs limitá-la a crianças que recebem baixas doses cumulativas de antraciclinas (menos de 300 mg/m^2 de doxorrubicina ou equivalente).

O Reino Unido não concordou com a avaliação do EMR relacionada com a supressão da contraindicação para um determinado subconjunto da população pediátrica. Tendo em conta o potencial risco grave para a saúde pública apontado pelo Reino Unido, em 04/11/2016, a França submeteu o procedimento à apreciação do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 13.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008. O procedimento de 60 dias do CMDh foi iniciado em 02/12/2016.

O dia 60 do procedimento do CMDh correspondeu ao dia 30/01/2017 e, dado que não foi possível alcançar um acordo, o procedimento e as objeções levantadas pelo Reino Unido relativas à supressão da contraindicação para um subconjunto da população pediátrica tratada com antraciclinas foram submetidos à apreciação do CHMP, em 31/01/2017, pelo EMR.

Resumo da avaliação científica realizada pelo CHMP

As lesões cardíacas relacionadas com as antraciclinas podem ser agudas, manifestando-se na forma de insuficiência cardíaca aguda, redução da fração de encurtamento ou alterações da espessura da parede ventricular. Estas lesões ocorrem geralmente durante o tratamento ou nos primeiros anos após o tratamento. Os efeitos tardios manifestam-se normalmente na forma de insuficiência cardíaca congestiva que pode ocorrer até 20 anos após o tratamento. Embora os estudos sugiram que não existe uma dose segura de antraciclina, é sabido que o risco de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas aumenta com o aumento da dose cumulativa; as normas orientadoras indicam que acima de 250 mg/m^2 existe um risco cardíaco suficiente para fornecer recomendações relativas à vigilância para toda a vida[1]. A utilização de doses cumulativas elevadas de antraciclinas na população pediátrica é rara; contudo, estas doses são necessárias para o tratamento de algumas patologias como sarcomas e leucemia mieloide aguda recidivante. Os doentes pediátricos afetados tratados desta forma têm um

[1] Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., et al. «Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group' Lancet Oncology, Vol. 16(3), March 2015, p. e123-e136».

elevado risco de cardiotoxicidade aguda por antraciclinas, devido às altas doses de quimioterapia recebidas; por conseguinte, é necessário um tratamento com um agente cardioprotetor neste conjunto muito pequeno de doentes.

Os dados avaliados no âmbito do procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º em 2011 diziam respeito ao potencial carcinogénico do dexrazoxano devido à sua atividade citotóxica e na ocorrência de segundas neoplasias malignas na população pediátrica; esses dados justificaram a introdução de uma contraindicação do medicamento em crianças com idades dos 0 aos 18 anos.

A avaliação dos dados apresentados no quadro deste procedimento possibilitaram uma melhor caracterização do risco de efeitos de curto prazo a nível de segundos tumores primários (STP), mielossupressão e infeções, após tratamento com DRZ em crianças submetidas a quimioterapia com regimes à base de antraciclinas. Contudo, subsistem incertezas relativas aos efeitos a longo prazo do DRZ em crianças. A eficácia do DRZ como cardioprotetor não foi demonstrada em crianças para doses cumulativas de antraciclinas inferiores a 300 mg/m^2. Tal deve-se a uma baixa taxa de eventos cardíacos clínicos em doentes incluídos nos ensaios clínicos com distribuição aleatória (ECA) ou aos pequenos números de doentes que foram tratados com menores doses cumulativas de antraciclinas e ao seguimento de relativamente curta duração destes doentes. Com maiores doses cumulativas de antraciclinas, os estudos (incluindo vários ECA e estudos não aleatorizados) demonstraram que o DRZ pode melhorar os marcadores cardíacos substitutos, reduzindo assim a cardiotoxicidade aguda subclínica. Embora os marcadores cardíacos utilizados nos estudos originais possam não ser tão robustos como os utilizados atualmente, fornecem alguns indícios de efeito cardioprotetor agudo do DRZ. No entanto, não existe presentemente nenhuma correlação estabelecida entre os marcadores cardíacos utilizados e os efeitos cardioprotetores a longo prazo do DRZ, pois não estão disponíveis dados devido à duração necessária do seguimento. Não existem, portanto, dados robustos da eficácia a longo prazo que demonstrem que o uso do DRZ previne os efeitos cardiotóxicos crónicos ou de longo prazo das antraciclinas na população pediátrica.

Os dados são tranquilizadores no que respeita à ocorrência de STP em crianças após serem expostas ao DRZ, até 12 anos após o tratamento. No entanto, os dados avaliados ainda são insuficientes para proporcionar tranquilidade relativamente à ocorrência do risco a longo prazo de STP, em particular de STP sólidos. A avaliação deste risco é dificultada por fatores de confundimento, designadamente tratamentos de quimioterapia concomitantes, pelo pequeno número de doentes e pela raridade global dos eventos de STP. Os estudos poderão não ter tido um poder estatístico suficiente para observar um aumento estatisticamente confirmado de STP. Desvendar os fatores de confundimento para a causa de STP seria difícil e, globalmente, o risco a longo prazo de STP permanece atualmente desconhecido.

O CHMP observou que o titular da AIM irá ter em conta o estudo observacional em curso *(Effects of Dexrazoxane Hydrochloride on Biomarkers Associated with Cardiomyopathy and Heart Failure after Cancer Treatment* [Efeitos do cloridrato de dexrazoxano nos biomarcadores associados a cardiomiopatia e insuficiência cardíaca após tratamento do cancro], NCT01790152) no seu plano de gestão dos riscos conforme apropriado.

O CHMP foi informado de que o titular da AIM irá realizar um estudo prospetivo de segurança em crianças utilizando os registos existentes de doenças oncológicas para recolher dados relativos ao uso de dexrazoxano na população pediátrica, à incidência de acontecimentos adversos (p. ex. tumores secundários, mielossupressão e infeções) e aos efeitos cardíacos a longo prazo (>12 anos) (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência ventricular esquerda).

Reconhece-se que o DRZ pode aumentar o risco de mielossupressão e infeções; contudo, estes riscos podem ser minimizados através das medidas apropriadas atualmente em vigor em protocolos de tratamento pediátrico padrão. Além do mais, existem indícios de que não existe nenhum atraso do tratamento de quimioterapia em consequência do potencial efeito de mielossupressão do DRZ. Além

disso, no curto (até 5 anos após o tratamento) a médio prazo (até 12 anos após o tratamento), a eficácia antitumoral das antraciclinas não foi comprometida pelo uso de DRZ.

Neste contexto e tendo em conta:

- o elevado risco de ocorrência a longo prazo de cardiomiopatia grave quando se utilizam doses cumulativas elevadas de antraciclinas em crianças e adolescentes;
- a necessidade médica de regimes de elevadas doses de antraciclinas para patologias como sarcomas ou recidivas de LMA em crianças e adolescentes;
- os dados de segurança atualizados que tranquilizam relativamente à ocorrência de STP, em particular LMA e SMD,

o CHMP considera que os dados apresentados corroboram a supressão da contraindicação do Cardioxane para o subconjunto da população pediátrica que recebe elevadas doses cumulativas de antraciclinas (superiores a 300 mg/m^2 de doxorrubicina ou equivalente).

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008.
- O Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM relativos às objeções suscitadas sobre a supressão da contraindicação do Cardioxane em crianças e adolescentes que recebem doses cumulativas elevadas de antraciclinas.
- O Comité observou os dados de segurança tranquilizadores sobre a ocorrência de segundos tumores primários, em particular leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica, em crianças e adolescentes com idades dos 0 aos 18 anos, o elevado risco de ocorrência a longo prazo de cardiomiopatia grave quando se utilizam doses cumulativas elevadas de antraciclinas em crianças e adolescentes e a necessidade médica de regimes de altas doses de antraciclinas para patologias como sarcomas ou recidivas de leucemia mieloide aguda em crianças e adolescentes.
- O Comité concluiu que, face ao acima exposto, se justifica limitar a contraindicação do Cardioxane em crianças com idades dos 0 a 18 anos que recebem baixas doses cumulativas de antraciclinas (menos de 300 mg/m^2 de doxorrubicina ou equivalente).
- O Comité entendeu que são necessárias alterações à informação do medicamento, bem como a introdução de atividades de farmacovigilância de rotina na forma de questionários de seguimento específicos para recolher dados de segurança e eficácia sobre o uso do medicamento em crianças.

Consequentemente, o Comité recomenda a concessão da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP, sob reserva das alterações à informação do medicamento estabelecidas no Anexo III do parecer do CHMP e das alterações ao plano de gestão de riscos conforme descrito anteriormente.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do produto

Nota:

Esta informação do produto resulta do procedimento de consulta relacionado com esta decisão da Comissão.

A informação do produto pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, em conformidade com os procedimentos previstos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

O resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais acordadas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes alterações (inserção, substituição ou eliminação de texto conforme adequado) de modo a refletir a redação acordada conforme apresentada abaixo:

A. Resumo das características do medicamento

4.2 Posologia e modo de administração

[...]

População pediátrica
A segurança e eficácia do Cardioxane em crianças dos 0 aos 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secções 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

~~O Cardioxane está contraindicado em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade (ver secção 4.3).~~

[...]

4.3 Contraindicações

~~Crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade (consultar secções 4.4 e 4.8).~~

O Cardioxane está contraindicado em crianças entre 0 e 18 anos de idade às quais se planeia fazer a administração de uma dose cumulativa de menos de 300 mg/m^2 de doxirrubicina ou uma dose cumulativa equivalente de outra antraciclina (ver secções 4.4 e 4.8).

O Cardioxane também está contraindicado nas seguintes circunstâncias:

- [...]

B. Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cardioxane

Não lhe deve ser administrado Cardioxane
– Se tiver menos de 18 anos **e a dose planeada de antraciclina for considerada baixa - consulte o seu médico relativamente a esta questão.**

[...]

Crianças e adolescentes
Não são evidentes os benefícios e riscos a longo prazo deste medicamento em crianças e adolescentes. O seu médico poderá aconselhá-lo sobre os benefícios e os riscos deste medicamento.

[...]

A INFORMAÇÃO QUE SE SEGUE DESTINA-SE APENAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
[...]

População pediátrica
A segurança e eficácia do Cardioxane em crianças dos 0 aos 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

O Cardioxane está contraindicado em crianças ~~e adolescentes~~ **entre 0** e 18 anos de idade **às quais se planeia fazer a administração de uma dose cumulativa de menos de 300 mg/m^2 de doxirrubicina ou uma dose cumulativa equivalente de outra antraciclina.**