

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for vincristin er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af de tilgængelige data om lægemiddelinteraktion fra et signal, en kumulativ gennemgang, som omfatter litteratur, spontane indberetninger, herunder et tæt tidsmæssigt forhold og positive de-challenges, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at der med en i det mindste rimelig sandsynlighed er en årsagssammenhæng mellem vincristin og azolantimykotika. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder vincristin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for vincristin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende vincristin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Nedenstående advarsel bør tilføjes:

Interaktion med azolantimykotika

Samtidig administration af azolantimykotika og vincristin har været forbundet med neurotoksicitet og andre alvorlige bivirkninger, herunder anfald, perifer neuropati, SIADH-syndrom (tilstand med forhøjet produktion af antidiuretisk hormon) og paralytisk ileus. Azolantimykotika bør være forbeholdt patienter, der får vincristin, og som ikke har nogen alternative svampebehandlingsmuligheder (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

Interaktion(er) bør ændres/tilføjes som følger:

Tilføj til de anførte hæmmere af cytokrom P450-isoenzymer (CYP3A4) og P-glykoprotein:

ketoconazol

Samtidig administration af azolantimykotika (f.eks. itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol og fluconazol) med vincristin kan øge plasmakonzentrationen af vincristin, hvilket kan medføre tidlig debut og/eller forværring af neurotoksicitet og andre bivirkninger (se pkt. 4.4). Azolantimykotika bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter i behandling med vincristin og bør kun anvendes, når der ikke findes andre svampebehandlingsmuligheder, eller når de potentielle fordele opvejer risiciene ved kombinationen. Patienterne bør overvåges nøje for bivirkninger ved samtidig brug.

Indlægsseddel

Brug af andre lægemidler sammen med vincristinsulfat

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Brug af følgende lægemidler kan forværre bivirkningerne ved vincristin:

- **azolantimykotika (en gruppe lægemidler til behandling af svampeinfektioner, såsom itraconazol, posaconazol, fluconazol, isavuconazol og voriconazol)**
- **ketoconazol (anvendes til behandling af Cushings syndrom, der er en sygdom, som kendetegnes ved overproduktion af hormonet kortisol)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i april 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	9. juni 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	8. august 2024