

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Vincristin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Arzneimittelwechselwirkung aus einem Signal, einer kumulativen Überprüfung, einschließlich Literatur, Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang für eine Wechselwirkung zwischen Vincristin und Azol-Antimykotika zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Vincristin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Vincristin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Vincristin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Wechselwirkung mit Azol-Antimykotika

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, dem Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) sowie paralytischem Ileus, in Verbindung gebracht. Azol-Antimykotika sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die Vincristin erhalten und für die es keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen gibt (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5

(Eine) Wechselwirkung(en) sollte(n) wie folgt geändert/hinzugefügt werden:

Zusätzlich zu den aufgelisteten Inhibitoren der Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP3A4) und P-Glykoprotein:

Ketoconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol und Fluconazol) mit Vincristin kann die Plasmakonzentrationen von Vincristin erhöhen, was zu einem frühzeitigen Auftreten und/oder einem erhöhten Schweregrad der Neurotoxizität und anderer Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Azol-Antimykotika bei Patienten, die Vincristin erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und nur angewendet werden, wenn keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen oder wenn der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken der Kombination überwiegt. Patienten sollten bei gleichzeitiger Anwendung engmaschig auf unerwünschte Wirkungen überwacht werden.

Packungsbeilage

Anwendung von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Nebenwirkungen von Vincristin können durch die Anwendung der folgenden Arzneimittel verschlimmert werden:

- **Azol-Antimykotika (eine Gruppe von Arzneimitteln zur Behandlung von Pilzinfektionen, z. B. Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Isavuconazol oder Voriconazol)**
- **Ketoconazol (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, einer Erkrankung, die durch eine übermäßige Produktion des Hormons Cortisol gekennzeichnet ist)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	9. Juni 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. August 2024