

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за иринотекан (с изключение на липозомни форми), научните заключения са, както следва:

През 3-годишния отчетен период, обект на настоящата процедура на единна оценка на ПАДБ, са получени сигнали за лекарствени взаимодействия с иринотекан в резултат от актуализации на френския речник за лекарствени взаимодействия.

- Във връзка с фармакодинамичните лекарствени взаимодействия между цитотоксични продукти, включително иринотекан, и олапариб или флуцитозин и риска от повишена хематологична токсичност, в Указанията относно КХП за ЕС, септември 2009 г. (EU SmPC Guideline), точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“, е посочено, че: „с оглед на фармакодинамичните ефекти, когато има възможност за клинично значимо потенциране или проява на вреден адитивен ефект, това трябва да бъде посочено в КХП“. Поради това точка 4.5 на КХП за ЕС на иринотекан (и съответно листовката) трябва да бъде преразгледана с цел добавяне на взаимодействие с антинеопластични средства, включително флуцитозин като предлекарство за 5-флуороурацил, за да се предостави информация, че характерните за иринотекан НЛР, като миелосупресия, се очаква да бъдат засилени от други антинеопластични средства със сходен профил на нежеланите реакции.

- Относно лекарствените взаимодействия с апалутамид и риска от важно понижение на концентрацията на иринотекан и последваща загуба на ефикасност поради повишен чернодробен метаболизъм, предизвикан от апалутамид – силен индуктор на CYP3A4, в КХП за ЕС на иринотекан (точка 4.4 и 4.5) не се препоръчва съпътстваща употреба на силен индуктор на CYP3A4 с иринотекан. Точка 4.4 и 4.5 на КХП за ЕС на продукти, съдържащи иринотекан (и съответно листовката) трябва да бъдат преразгледани с цел да се добави апалутамид към списъка на силните индуктори на CYP3A4.

Освен това се предлага в същата точка на КХП (4.5) да се опрости текстът на подточката, свързан с противопоказанията за съпътстваща употреба, като ваксината срещу жълта треска се посочи в съответния абзац, касаещ живи атенюирани ваксини.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за иринотекан (с изключение на липозомни форми) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) иринотекан (с изключение на липозомни форми), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи иринотекан (с изключение на липозомни форми), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Други

Едновременното приложение на иринотекан със силен инхибитор (напр. кетоконазол) или индуктор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, апалутамид) на СYP3A4 може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

- Точка 4.5

Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

~~Ваксина срещу жълта треска: Риск от летална генерализирана реакция към ваксини~~

Жълт кантарион: намаляване на плазмените нива на активния метаболит на иринотекан, SN-38. В малко фармакокинетично проучване (n = 5), в което иринотекан 350 mg/m² се прилага едновременно с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) 900 mg, се наблюдава 42% намаление на плазмените концентрации на активния метаболит на иринотекан, SN-38. Поради това жълт кантарион не трябва да се прилага с иринотекан.

Живи атенюирани ваксини (напр. ваксина срещу жълта треска): риск от генерализирана реакция към ваксини, която може да е летална. Едновременната употреба е противопоказана по време на лечение с иринотекан и за 6 месеца след прекратяване на химиотерапията. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат. Отговорът към такива ваксини обаче може да е намален.

Не се препоръчва съпътстваща употреба (вж. точка 4.4)

Едновременното приложение на иринотекан със силни инхибитори или индуктори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4):

Лекарствени продукти, които индуцират силно CYP3A4 и/или UGT1A1: (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, ~~и~~ фенитоин или апалутамид):

Други комбинации

...//...

Антинеопластични средства (включително флуцитозин като предлекарство на 5-флуороурацил)

Нежеланите реакции, свързани с употребата на иринотекан, като миелосупресия, може да бъдат усилены от други антинеопластични средства със сходен профил на нежеланите реакции.

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате <име на продукта>

...//...

Други лекарства и <име на продукта>

<Име на продукта> може да взаимодейства с множество лекарства и добавки, които могат или да повишат, или да понижат нивото на лекарството в кръвта. Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някое от следните:

...//...

- Лекарства, използвани за лечение на рак (регорафениб, кризотиниб, н иделалисиб и апалутамид)

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен <име на продукта>, ако вече получавате или наскоро сте получили химиотерапия (и лъчетерапия).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	13 май 2021 г.