

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ιρινοτεκάνη (εξαιρουμένων των λιποσωμιακών σκευασμάτων), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Κατά τη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς των 3 ετών που καλύπτεται από αυτήν τη διαδικασία PSUSA, έχουν ανακύψει ενδείξεις αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με την ιρινοτεκάνη μετά τις επικαιροποιήσεις του γαλλικού θησαυρού για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

- Σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (Drug-Drug Interactions, DDIs) μεταξύ κυτταροτοξικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης, και της ολαπαρίμπης ή της φλουκυτοσίνης και του κινδύνου αυξημένης αιματολογικής τοξικότητας, η κατευθυντήρια οδηγία για την ΠΧΠ της ΕΕ (Σεπτέμβριος 2009), παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, αναφέρει ότι: «όσον αφορά τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις όπου υπάρχει πιθανότητα κλινικά σημαντικής ενίσχυσης ή επιβλαβούς προσθετικής επίδρασης, αυτό θα πρέπει να αναφέρεται». Συνεπώς, η παράγραφος 4.5 της ΠΧΠ της ιρινοτεκάνης για την ΕΕ (και το ΦΟΧ αντίστοιχα) θα πρέπει να αναθεωρηθεί, θα πρέπει να προστεθεί μια αλληλεπίδραση με αντινεοπλασματικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της φλουκυτοσίνης ως προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης, προκειμένου να ενημερώνει ότι θα ήταν αναμενόμενο να επιδεινωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Adverse Drug Reactions, ADR) της ιρινοτεκάνης, όπως η μυελοκαταστολή, από άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που έχουν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις (DDIs) με την απαλουταμίδα και τον κίνδυνο σημαντικής μείωσης της συγκέντρωσης της ιρινοτεκάνης και επακόλουθης απώλειας της αποτελεσματικότητας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού που προκαλείται από την απαλουταμίδα, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, η ΠΧΠ της ιρινοτεκάνης για την ΕΕ (παράγραφοι 4.4 και 4.5) δεν συνιστά την ταυτόχρονη χρήση ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 με την ιρινοτεκάνη. Οι παράγραφοι 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ (και του ΦΟΧ αντίστοιχα) για την ΕΕ για προϊόντα που περιέχουν ιρινοτεκάνη θα πρέπει να αναθεωρηθούν προκειμένου να προστεθεί η απαλουταμίδα στη λίστα των ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4.

Επιπλέον, στην ίδια παράγραφο της ΠΧΠ (4.5), προτείνεται η απλοποίηση της διατύπωσης της υποπαραγράφου που σχετίζεται με την αντένδειξη ταυτόχρονης χρήσης, με την αναφορά του εμβολίου για τον κίτρινο πυρετό στην ειδική παράγραφο που αφορά τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ιρινοτεκάνη (εξαιρουμένων των λιποσωμιακών σκευασμάτων), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ιρινοτεκάνη (εξαιρουμένων των λιποσωμιακών σκευασμάτων) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιρινοτεκάνη (εξαιρουμένων των λιποσωμιακών σκευασμάτων) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε

μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

## **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Παράγραφος 4.4

### Λοιπά

Η συγχωρήγηση της ιρινοτεκάνης με έναν ισχυρό αναστολέα (π.χ. κετοκοναζόλη) ή επαγωγέα (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, απαλουταμίδη) του κυτοχρώματος CYP3A4 ενδέχεται να μεταβάλει τον μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.5

### **Ταυτόχρονη χρήση που αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)**

~~Εμβόλιο κίτρινου πυρετού: Κίνδυνος για θανατηφόρα γενικευμένη αντίδραση στα εμβόλια~~

Saint John's Wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο): Μείωση των επιπέδων του δραστικού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, του SN-38, στο πλάσμα. Σε μια μικρή μελέτη φαρμακοκινητικής (n=5), κατά την οποία 350 mg/m<sup>2</sup> ιρινοτεκάνης συγχωρηγήθηκαν με 900 mg St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, του SN-38, κατά 42%. Κατά συνέπεια, το St. John's Wort δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με ιρινοτεκάνη.

Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια (π.χ. εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού): Κίνδυνος γενικευμένης αντίδρασης σε εμβόλια, πιθανώς θανατηφόρος. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιρινοτεκάνη και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας. Μπορεί να χορηγηθούν νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια. Ωστόσο, η ανταπόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να μειωθεί.

### **Ταυτόχρονη χρήση που δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4)**

Η ταυτόχρονη χορήγηση ιρινοτεκάνης με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) μπορεί να τροποποιήσει τον μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4):

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του UGT1A1: (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη ή απαλουταμίδη):

### **Άλλος συνδυασμός**

...//...

### **Αντινεοπλασματικοί παράγοντες (συμπεριλαμβανομένης της φλουκυτοσίνης ως προφάρμακο της 5-φθοριοουρακίλης)**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιρινοτεκάνης, όπως η μυελοκαταστολή, μπορεί να επιδεινωθούν από άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που έχουν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το <Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος>

...//...

### Άλλα φάρμακα και <Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος>

Το <Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> μπορεί να αλληλεπιδράσει με διάφορα φάρμακα και συμπληρώματα, τα οποία μπορεί είτε να αυξήσουν είτε να μειώσουν το επίπεδο του φαρμάκου στο αίμα σας. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

...//...

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (ρεγοραφενίμπη, κριζοτινίμπη, και ιδελαλισίμπη **και απαλουταμίδη**)

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το <Όνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος> εάν κάνετε ήδη ή είχατε κάνει πρόσφατα χημειοθεραπεία (και ακτινοθεραπεία).

### **Παράρτημα III**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαρτίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	13 Μαΐου 2021