

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para irinotecán (excepto para formulaciones liposomales), las conclusiones científicas son las siguientes:

Durante el intervalo de notificación de 3 años incluido por este procedimiento de evaluación única de IPS (PSUSA), han surgido señales de interacciones farmacológicas con irinotecán tras las actualizaciones del tesoro francés sobre interacciones farmacológicas.

- Con respecto a la farmacodinámica de las interacciones farmacológicas entre los medicamentos citotóxicos, incluido irinotecán, y olaparib o flucitosina y el riesgo de aumento de la toxicidad hematológica, la directriz para ficha técnica de la UE (septiembre de 2009), sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, establece que: “Se debe indicar la existencia de efectos farmacodinámicos donde existe la posibilidad de una potenciación clínicamente relevante o un efecto aditivo nocivo”. Por lo tanto, se debe revisar la sección 4.5 de ficha técnica en la UE de irinotecán (y, en consecuencia, el prospecto) para añadir la interacción con agentes antineoplásicos, incluida la flucitosina como profármaco del 5-fluorouracilo, e indicar que es de esperar que las reacciones adversas de irinotecán, como la mielosupresión, se vean agravadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil de efectos adversos similar.

- Con respecto a las interacciones farmacológicas con apalutamida y el riesgo de una disminución importante de la concentración de irinotecán y la consiguiente pérdida de eficacia debido al aumento del metabolismo hepático causado por apalutamida, un inductor potente del CYP3A4, la ficha técnica de la EU de irinotecán (secciones 4.4 y 4.5) no recomienda el uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4 con irinotecán. Las secciones 4.4 y 4.5 de ficha técnica de los medicamentos que contienen irinotecán (y, en consecuencia, el prospecto) se deben revisar para añadir apalutamida a la lista de inductores potentes del CYP3A4.

Además, en la misma sección de ficha técnica (4.5), se propone simplificar el texto de la subsección relacionada con el uso concomitante contraindicado, mencionando la vacuna antiamarilica en el párrafo específico de vacunas vivas atenuadas.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para irinotecán (excepto para formulaciones liposomales), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) irinotecán (excepto para formulaciones liposomales) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen irinotecán (excepto para formulaciones liposomales) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Otros

La administración concomitante de irinotecán con un potente inhibidor (por ejemplo, ketoconazol) o inductor (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, **apalutamida**) del CYP3A4 puede alterar el metabolismo de irinotecán y se debe evitar (ver sección 4.5).

- Sección 4.5

Usos concomitantes contraindicados (ver sección 4.3)

~~Vacuna antiamarílica: riesgo de reacción sistémica mortal a vacunas.~~

Hierba de San Juan: disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo de irinotecán, SN-38. En un pequeño estudio farmacocinético (n = 5) en el cual se administraron 350 mg/m² de irinotecán de forma concomitante con 900 mg de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó un descenso del 42% en la concentración plasmática del metabolito activo de irinotecán, SN-38. Por lo tanto, la hierba de San Juan no se debe administrar con irinotecán.

Vacunas vivas atenuadas (**por ejemplo, vacuna antiamarílica**): riesgo de reacción sistémica a vacunas, posiblemente mortal. El uso concomitante está contraindicado durante el tratamiento con irinotecán y durante los 6 meses siguientes a la interrupción de la quimioterapia. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Usos concomitantes no recomendados (ver sección 4.4)

La administración concomitante de irinotecán con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede alterar el metabolismo del irinotecán y se debe evitar (ver sección 4.4):

Medicamentos inductores potentes del CYP3A4 y/o la UGT1A1: (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, ϕ fenitoína **o apalutamida**):

Otra combinación

...//...

Agentes antineoplásicos (incluida la flucitosina como profármaco del 5-fluorouracilo)
Las reacciones adversas de irinotecán, como la mielosupresión, pueden verse agravadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil similar de reacciones adversas.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar <Nombre del medicamento>

...//...

Uso de <Nombre del medicamento> con otros medicamentos

<Nombre del medicamento> puede interactuar con varios medicamentos y suplementos, que pueden aumentar o disminuir el nivel del medicamento en su sangre. Informe a su médico o farmacéutico si está usando, ha usado recientemente o podría usar alguno de los siguientes:

...//...

- Medicamentos usados para tratar el cáncer (regorafenib, crizotinib, e idelalisib y apalutamida)

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administre <Nombre del medicamento> si ya está recibiendo o ha recibido recientemente quimioterapia (y radioterapia).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15 de marzo de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	13 de mayo de 2021