

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet irinotekaani (välja arvatud liposoomsed preparaadid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Käesoleva perioodilise ohutusaruande ühekordse hindamise menetlusega hõlmatud 3-aastasel aruandeperioodil ilmsesid pärast Prantsuse ravimite koostoimete andmebaasi uuendamist ohusignaalid ravimite koostoimetest irinotekaaniga.

- Seoses tsütotoksiliste ravimite farmakodünaamiliste koostoimetega, sealhulgas irinotekaani ja olapariibi või flutsütosiini koostoimed ning hematoloogilise toksilisuse riski suurenemine, on Euroopa Liidu ravimi omaduste kokkuvõtte suunise (september 2009) lõigus 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed“ öeldud, et „kui farmakodünaamiliste toimete puhul esineb võimalus kliiniliselt oluliseks toime tugevnemiseks või kahjuliku aditiivse toime tekkeks, tuleb see välja tuua“. Seega tuleb täiendada irinotekaani Euroopa Liidus kehtiva ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 (ja samamoodi pakendi infolehti) ja lisada koostoime kasvajavastaste ravimitega, sealhulgas flutsütosiini kui 5-fluorouratsiili eelravimiga, et teavitada asjaolust, et sarnase kõrvaltoimete profiiliga teised kasvajavastased ained võivad eeldatavalt põhjustada irinotekaani kõrvaltoimete, näiteks müelosupressiooni süvenemist.

- Seoses ravimitevahelise koostoimega apalutamiidiga ja CYP3A4 tugeva indutseerija apalutamiidi põhjustatud maksametabolismi suurenemisest tingitud irinotekaani kontsentratsiooni olulise vähenemise riski ja sellest tingitud efektiivsuse vähenemisega, ei soovitata irinotekaani Euroopa Liidus kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes (lõigud 4.4 ja 4.5) irinotekaani kasutada koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Irinotekaani sisaldavate ravimite Euroopa Liidus kehtivate ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.5 (samamoodi pakendi infolehti) tuleb täiendada ja lisada apalutamiid CYP3A4 tugevate indutseerijate loetellu.

Peale selle soovitatakse lihtsustada ravimi omaduste kokkuvõtte sama lõigu (lõik 4.5) samaaegseks kasutamiseks vastunäidustatud ravimeid käsitleva alalõigu sõnastust, mainides nõrgestatud elusvaktsiinidele pühendatud lõigus ära kollapalaviku vaktsiini.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Irinotekaani (välja arvatud liposoomsed preparaadid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et irinotekaani sisaldava(te) ravimi(te) (välja arvatud liposoomsed preparaadid) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele irinotekaani sisaldavatele ravimitele (välja arvatud liposoomsed preparaadid), soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

### Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

### Muud

Irinotekaani samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, **apalutamiid**) võib irinotekaani metabolism muutuda ja seda tuleb vältida (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.5

### **Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)**

Kollapalaviku vaktsiin: risk surmaga lõppeva generaliseerunud vaktsiinireaktsiooni tekkeks.

Naistepuna ürt: irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 sisalduse vähenemine plasmas. Väikeses farmakokineetika uuringus (n = 5), kus irinotekaani annuses 350 mg/m<sup>2</sup> manustati koos 900 mg naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), täheldati irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 sisalduse 42%-list vähenemist plasmas. Seetõttu ei tohi naistepuna ürtil koos irinotekaaniga manustada.

Nõrgestatud elusvaktsiinid (**nt kollapalaviku vaktsiin**): risk generaliseerunud vaktsiinireaktsiooni tekkeks, mis võib lõppeda surmaga. Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud ravi ajal irinotekaaniga ja 6 kuud pärast keemiaravi lõpetamist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib kasutada, kuid ravivastus neile vaktsiinidele võib olla vähenenud.

### **Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)**

Irinotekaani samaaegne manustamine tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) tugevate inhibiitorite või indutseerijatega võib muuta irinotekaani metabolismi ning seda tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadid, mis on tugevad CYP3A4 ja/või UGT1A1 indutseerijad: (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, või fenütoin **või apalutamiid**)

### **Teised kombinatsioonid**

...//...

**Kasvajavastased ained (sealhulgas flutsütosiin kui 5-fluorouratsiili eelravim)**  
**Sarnase kõrvaltoimete profiiliga teiste kasvajavastaste ainete kasutamine võib tugevdada irinotekaani kõrvaltoimeid, näiteks müelosupressiooni.**

### Pakendi infoleht

#### 2. Mida on vaja teada enne <Ravimi nime> kasutamist

...//...

### **Muud ravimid ja <Ravimi nimi>**

<Ravimi nimel> võib olla koostoimeid arvukate ravimite ja toidulisanditega, mis võivad põhjustada ravimi sisalduse suurenemist või vähenemist teie veres. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes järgmist ravimit:

...//...

- ravimid, mida kasutatakse vähi raviks (regorafeniib, krisotiniib, ~~ja~~-idelalisiib **ja apalutamiid**)

**Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne <Ravimi nime> manustamist, kui te juba saate või olete hiljuti saanud keemiaravi (ja kiiritusravi).**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuar 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. märts 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	13. mai 2021