

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt irinotekaa (liposomaalisia muotoja lukuun ottamatta) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevan ranskalaisen käsitesanakirjan päivityksen jälkeen on tämän PSUSA-menettelyn kattaman 3 vuoden raportointivälin aikana ilmennyt signaaleja lääkkeiden yhteisvaikutuksista irinotekaanin kanssa.

- EU:n valmisteyhteenvetoja koskevan ohjeiston (EU SmPC guideline, September 2009) kohdassa 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ohjeistetaan sytostaattien, mukaan lukien irinotekaanin, ja olaparibin tai flusytosiinin farmakodynaamisten lääkkeiden yhteisvaikutusten ja lisääntyneen hematologisen toksisuuden riskin osalta, että ”tämä on mainittava, jos farmakodynaamisten vaikutusten kliinisesti oleellinen voimistuminen tai haitallinen additiivinen vaikutus on mahdollinen”. Näin ollen irinotekaanin EU:ta koskevan valmisteyhteenvedon kohta 4.5 (ja vastaavasti pakkausseloste) pitää päivittää lisäämällä yhteisvaikutus syöpälääkkeiden, mukaan lukien flusytosiini 5-fluorourasiilin aihiolääkkeenä, kanssa tiedoksi siitä, että muut syöpälääkkeet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, oletettavasti pahentavat irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten luuydinlamaa.

- Voimakkaan CYP3A4:n indusioijan apalutamidin kanssa esiintyvien lääkkeiden yhteisvaikutusten ja apalutamidin käytön seurauksena lisääntyneestä maksametaboliasta aiheutuvan irinotekaanipitoisuuden merkittävän pienenemisen ja siten tehon häviämisen riskin vuoksi irinotekaanin EU:ta koskevassa valmisteyhteenvedossa (kohdat 4.4 ja 4.5) ei suositella voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien samanaikaista käyttöä irinotekaanin kanssa. Irinotekaa sisältävien valmisteiden EU:ta koskevan valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.5 (ja vastaavasti pakkausseloste) pitää päivittää apalutamidin lisäämiseksi voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien luetteloon.

Samassa valmisteyhteenvedon kohdassa (4.5) lisäksi ehdotetaan vasta-aiheista samanaikaista käyttöä koskevan alakohdan sanamuodon yksinkertaistamista siten, että keltakuumerokote mainitaan eläviä heikennettyjä rokotteita koskevassa kohdassa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Irinotekaa (liposomaalisia muotoja lukuun ottamatta) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että irinotekaa (liposomaalisia muotoja lukuun ottamatta) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin irinotekaa (liposomaalisia muotoja lukuun ottamatta) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Muut

Irinotekaanin samanaikainen käyttö CYP3A4:ää voimakkaasti estävän (esim. ketokonatsoli) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, **apalutamidi**) lääkeaineen kanssa voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten yhteiskäyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

- Kohta 4.5

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen reaktion riski rokotteesta johtuen

Mäkikuisma: Vähentää plasman SN-38 (irinotekaanin aktiivinen metaboliitti) tasoja. Eräässä pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa (n=5) annettiin samanaikaisesti irinotekania 350 mg/m² ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Tutkimuksessa havaittiin 42 %:n aleneminen irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, SN-38:n plasmakonsentraatiossa. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei tule annostella samanaikaisesti irinotekaanin kanssa.

Elävät heikennetyt rokotteet (**esim. keltakuumerokote**): Systemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista irinotekaanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Irinotekaanin ja sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) voimakkaiden estäjien tai indusoiden samanaikainen käyttö voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten sitä pitää välttää (ks. kohta 4.4):

Voimakkaat CYP3A4:ää ja/tai UGT1A1:tä indusoivat lääkevalmisteet: (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, ~~tai~~ fenytoiini **tai apalutamidi**):

Muut yhdistelmät

...//...

Syöpälääkkeet (mukaan lukien flusytosiini 5-fluorourasiilin aihiolääkkeenä)

Muut syöpälääkkeet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, voivat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten luuydinlamaa.

Pakkauseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <Valmisteen nimi> -valmistetta

...//...

Muut lääkevalmisteet ja <Valmisteen nimi> -valmiste

<Valmisteen nimi> -valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia monien lääkkeiden ja lisäravinteiden kanssa, sillä ne voivat joko suurentaa tai pienentää veren lääkeainepitoisuutta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää jotakin seuraavista:

...//...

- syöpälääkkeitä (regorafenibi, kritsotinibi, ja idelalisibi **ja apalutamidi**)

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan <Valmisteen nimi> -valmistetta, jos jo saat tai olet äskettäin saanut solunsalpaajahoidoa (ja sädehoitoa).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2021
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15. maaliskuuta 2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	13. toukokuuta 2021