

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za irinotekan (osim za liposomalne formulacije), znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom 3-godišnjeg izvještajnog razdoblja koje je obuhvatio ovaj postupak PSUSA-e pojavili su se signali interakcija između lijekova s irinotekanom nakon ažuriranja francuskog pojmovnika o interakcijama lijekova.

- S obzirom na farmakodinamiku interakcija između citotoksičnih lijekova, uključujući irinotekan, i olapariba ili flucitozina te rizik od povećane hematološke toksičnosti, u smjernicama u sažetku opisa svojstava lijeka za EU (rujan 2009.), u dijelu 4.5 „Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija“, navodi se da je: „to potrebno navesti zbog farmakodinamičkih učinaka kod kojih postoji mogućnost klinički značajne potencijacije ili štetnog aditivnog učinka“. Stoga je potrebno izmijeniti dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka (shodno tome i uputu o lijeku) za EU za irinotekan te je potrebno uvrstiti interakciju s antineoplasticima, uključujući flucitozin kao prolijek za 5-fluorouracil, radi upozorenja da se očekuje pogoršanje nuspojava irinotekana, poput mijelosupresije, primjenom drugih antineoplastika sa sličnim profilom nuspojava.

- S obzirom na interakciju između lijekova s apalutamidom i rizik od značajnog smanjenja u koncentraciji irinotekana te posljedičan gubitak djelotvornosti zbog povećanja jetrenog metabolizma uzrokovanog apalutamidom, snažnim induktorom enzima CYP3A4, sažetak opisa svojstava lijeka za EU za irinotekan (dijelovi 4.4 i 4.5) ne preporučuje istodobnu primjenu snažnog induktora enzima CYP3A4 s irinotekanom. Potrebno je izmijeniti dijelove 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka (shodno tome i uputu o lijeku) za EU za lijekove koji sadrže irinotekan radi uvrštavanja apalutamida na popis snažnih induktora enzima CYP3A4.

Pored toga predloženo je pojednostavljenje teksta odlomka koji se nalazi u istom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka (4.5) i odnosi na kontraindiciranu istodobnu primjenu navođenjem cjepiva protiv žute groznice u posebnom odlomku o živim atenuiranim cjepivima.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za irinotekan (osim za liposomalne formulacije), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) irinotekan (osim za liposomalne formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže irinotekan (osim za liposomalne formulacije) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

### Ostalo

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, **apalutamidom**) enzima CYP3A4 može izmijeniti metabolizam irinotekana i treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.5

### **Kontraindicirana istodobna primjena (vidjeti dio 4.3)**

~~Cjepivo protiv žute groznice: Rizik od smrtonosne generalizirane reakcije na cjepiva~~

Gospina trava: Smanjenje razine aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U malom farmakokinetičkom ispitivanju (n = 5), u kojem je 350 mg/m<sup>2</sup> irinotekana istodobno primijenjeno s 900 mg gospine trave (*Hypericum perforatum*), zabilježeno je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi od 42 %. Kao posljedica toga gospina trava se ne smije primjenjivati s irinotekanom.

Živa atenuirana cjepiva (**npr. cjepivo protiv žute groznice**): Rizik od generalizirane reakcije na cjepiva, koja može biti smrtonosna. Istodobna primjena je kontraindicirana tijekom liječenja irinotekanom i tijekom 6 mjeseci nakon prekida kemoterapije. Mogu se primijeniti neživa ili inaktivirana cjepiva; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

### **Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4)**

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citokroma P450 3A4 (CYP3A4) može izmijeniti metabolizam irinotekana i treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.4):

Lijekovi koji su snažni induktori enzima CYP3A4 i/ili UGT1A1: (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~i~~ fenitoin **ili apalutamid**):

### **Druga kombinacija**

...//...

**Antineoplastici (uključujući flucitozin kao prolijek za 5-fluorouracil)**  
**Nuspojave irinotekana, poput mijelosupresije, mogu se pogoršati primjenom drugih antineoplastika koji imaju sličan profil nuspojava.**

## Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati <Naziv lijeka>

...//...

**Drugi lijekovi i <Naziv lijeka>**

<Naziv lijeka> može međusobno djelovati s nizom različitih lijekova i dodataka što može povećati ili smanjiti razinu lijeka u Vašoj krvi. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koji od sljedećih lijekova:

...//...

- Lijekovi koji se koriste za liječenje raka (regorafenib, krizotinib,† idelalisib **i apalutamid**)

**Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije nego primite <Naziv lijeka> ako primete ili ste nedavno primili kemoterapiju (i radioterapiju).**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	13. svibnja 2021.