

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az irinotekánra (a liposzómás gyógyszerformák kivételével) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A jelen PSUSA eljárás 3 éves jelentési időszakában az irinotekán új gyógyszerkölsönhatásait jelezték kölcsönhatások francia adatbázisának frissítését követően.

- Egyes citotoxikus készítmények – köztük az irinotekán, az olaparib és a flucitozin – közötti farmakodinámiás gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra, valamint a hematológiai toxicitás fokozott kockázatára való tekintettel az EU SmPC-útmutatójának (2009. szeptember) 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók része a következőket tartalmazza: „a farmakodinámiás hatások tekintetében ki kell fejteni, amennyiben klinikailag releváns potencirozó vagy ártalmas additív hatás lehetősége áll fenn”. Ezért az irinotekán alkalmazási előírását (és ennek megfelelően a betegtájékoztatóját) frissíteni kell, és ki kell egészíteni az antineoplasztikus szerekkel – beleértve a flucitozint mint az 5-fluorouracil egy prodrugját – való kölcsönhatással, tájékoztatásul arra vonatkozóan, hogy az irinotekán mellékhatásait, például a myeloszuppressziót, várhatóan súlyosbítják a hasonló mellékhatásprofilú antineoplasztikus szerek.

- Az apalutamiddal fennálló gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás, valamint az apalutamid (erős CYP3A4-induktor) okozta fokozott májbeli metabolizációja következtében az irinotekán jelentős koncentrációcsökkenése és következményes hatásvesztése alakulhat ki. Az irinotekán SmPC-jében (4.4 és 4.5 pontok) az áll, hogy az irinotekánnal nem javasolt az erős CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása. Az irinotekánt tartalmazó készítményekre vonatkozó EU alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 pontjait (és ennek megfelelően a betegtájékoztatót) frissíteni kell, és az erős CYP3A4-induktorok felsorolását ki kell egészíteni az apalutamiddal.

- Ezenkívül javasolt az alkalmazási előírás ugyanezen pontjában (4.5) az „együttes alkalmazás ellenjavallt” alcím alatti megfogalmazás egyszerűsítése azáltal, hogy a sárgaláz elleni vakcinát az élő, attenuált vakcinák külön bekezdésében szerepeltessük.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az irinotekánra (a liposzómás gyógyszerformák kivételével) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az irinotekán (a liposzómás gyógyszerformák kivételével) hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, irinotekánt (a liposzómás gyógyszerformák kivételével) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egyéb

Az irinotekán egyidejű alkalmazása a CYP3A4 valamely erős inhibitorával (pl. ketokonazol) vagy induktorával (pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, **apalutamid**) megváltoztathatja az irinotekán metabolizmusát, és ezért kerülendő (lásd 4.5 pont).

- 4.5 pont

Együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

~~Sárgaláz vakcina: vakcinára adott halálos, generalizált reakció kockázata.~~

Orbáncfű: Az irinotekán egy aktív metabolitja, az SN-38 plazmaszintjének csökkenése. Egy kisebb beteganyagban végzett (n = 5) farmakokinetikai vizsgálatban, ahol 350 mg/m² irinotekánt 900 mg orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) együtt alkalmaztak, az irinotekán aktív metabolitjának, az SN-38 plazmaszintjének 42%-os csökkenését figyelték meg. Ezért orbáncfű-készítményeket nem szabad az irinotekánnal együtt alkalmazni.

Élő, attenuált vakcinák (**pl. sárgaláz elleni vakcina**): A vakcinára adott generalizált, akár halálos kimenetelű reakciók kockázata. Az együttes alkalmazás ellenjavallt az irinotekán-kezelés időtartama alatt, valamint a kemoterápia befejezését követően 6 hónapig. Elölt vagy inaktivált kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazható, bár az ilyen típusú vakcinákra adott válasz csökkenhet.

Együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont)

Az irinotekán egyidejű alkalmazása a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) valamely erős inhibitorával vagy induktorával megváltoztathatja az irinotekán metabolizmusát, és ezért kerülendő (lásd 4.4 pont).

Erős CYP3A4 és/vagy UGT1A1 indukáló gyógyszerkészítmények: (pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~vagy~~ fenitoin **vagy apalutamid**):

Egyéb kombinációk

...//...

Daganatellenes szerek (ideértve a flucitozint is mint az 5-fluorouracil prodrugját)

Az irinotekán mellékhatásait – például a myeloszuppressziót – várhatóan súlyosbítják a hasonló mellékhatásprofilú antineoplasztikus szerek.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) <termék neve> alkalmazása előtt

...//...

Egyéb gyógyszerek és a(z) <termék neve>

A(z) <termék neve> kölcsönhatásba léphet számos gyógyszerrel és étrend-kiegészítővel, ami akár emelheti vagy csökkentheti a gyógyszer szintjét a vérben. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha jelenleg alkalmazza, nemrégiben alkalmazta, vagy esetleg alkalmazhatja az alábbiak bármelyikét:

...//...

- Daganatok kezelésére alkalmazott gyógyszerek (regorafenib, krizotinib, és idelalizib **és apalutamid**)

A(z) <termék neve> alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amennyiben jelenleg részesül vagy nemrégiben részesült kemoterápiában (és sugárterápiában).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Január 2021. CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. március 15.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. május 13.