

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir írinótekan (nema lyfjaform með lípósómum) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á þriggja ára tilkynningartímabilinu sem þetta PSUSA mat nær til, hafa komið fram merki um lyfjamilliverkanir með írinótekani í framhaldi af breytingum á franska hugtakasafninu um milliverkanir milli lyfja.

- Varðandi lyfhrifafræðilegar lyfjamilliverkanir milli frumuskemmandi lyfja, þar með talið írinótekan og olaparíb eða flucytósín og hættu á aukinni eiturverkun á blóð, kemur fram í leiðbeiningum Evrópusambandsins um gerð samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) (september 2009), kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir, að: „með tilliti til lyfhrifa þar sem fyrir liggja hugsanlega klínískt mikilvæg áhrif eða skaðleg samlagningaráhrif, skal það tekið fram“. Því skal endurskoða kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs innan Evrópusambandsins fyrir írinótekan (og fylgiseðilinn til samræmis við það), bæta skal við milliverkun við æxlisheymjandi lyf, þ.m.t. flucytósín sem forlyf 5-flúorúrasíls, til að upplýsa um að búast megi við því að aukaverkanir með írinótekani, svo sem mergbæling, versni fyrir tilstilli annarra æxlisheymjandi lyfja sem hafa svipaðar aukaverkanir.

- Varðandi lyfjamilliverkanir við apalutamíð og hættu á mikilli lækkun á þéttni írinótekans og þar af leiðandi minnkaðri virkni vegna meiri umbrota í lifur af völdum apalutamíðs, sem er öflugur CYP3A4-virkir, er í samantekt á eiginleikum lyfs innan Evrópusambandsins fyrir Irinotecan (kaflar 4.4 og 4.5) ekki ráðlagt að nota samtímis öflugan CYP3A4-virkja með írinótekani. Breyta skal köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs innan Evrópusambandsins fyrir lyf sem innihalda írinótekan til þess að bæta apalutamíði á lista öflugra CYP3A4-virkja.

Auk þess er lagt til, í sama kafla samantektar á eiginleikum lyfs (4.5), að orðalag undirkafla um samhliða notkun sem ekki er ráðlögð verði einfaldað með því að tilgreina gulubóluefni í viðeigandi efnisgrein um lifandi veikluð bóluefni.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir írinótekan (nema lyfjaform með lípósómum) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda írinótekan (nema lyfjaform með lípósómum), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda írinótekan (nema lyfjaform með lípósómum) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er **yfirstrikaður**)

## Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

### Annað

Samhliða gjöf irinótekans með öflugum hemli (t.d. ketókónasól) eða virkja (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, **apalutamíð**) CYP3A4 kann að hafa áhrif á umbrot irinótekans og slíkt ber að forðast (sjá kafla 4.5).

- Kafli 4.5

### Frábending varðandi samhliðanotkun (sjá kafla 4.3)

~~Gulubóluefni: hætta á altækum, banvænum viðbrögðum gagnvart bóluefnum~~

Jóhannesarjurt: Lækkar plasmagildi SN-38, virka umbrotsefnis irinótekans. Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum (n=5) þar sem 350 mg/m<sup>2</sup> af irinótekani voru gefin samhliða 900 mg af jóhannesarjurt (Hypericum perforatum) kom í ljós 42% lækkun á þétni virks umbrotsefnis irinótekans, SN-38, í plasma. Því skal ekki gefa jóhannesarjurt samhliða irinótekani (sjá kafla 4.3)

Lifandi veikluð bóluefni (**t.d. gulubóluefni**): Hætta á útbreiddum viðbrögðum við bóluefnum, hugsanlega banvænum. Samhliða notkun er frábending meðan á meðferð með irinótekani stendur og í 6 mánuði eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hins vegar gæti svörun við slíkum bóluefnum verið minnkuð.

### Ekki mælt með samhliða notkun (sjá kafla 4.4)

Samhliða notkun irinótekans og öflugra cýtókróm P450 3A4-hemla eða -virkja (CYP3A4) getur breytt umbrotum irinótekans og hana á því að forðast (sjá kafla 4.4):

Lyf sem eru öflugir CYP3A4- og/eða UGT1A1-virkjar: (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenóbarbítal, ~~eða~~-fenýtóín **eða apalutamíð**):

### Aðrar samsetningar

...//...

### ~~Æxlishefjandi lyf (þ.m.t. flucytósín sem forlyf 5-flúorúrasíls)~~

~~Aukaverkanir irinótekans, eins og mergbæling, geta versnað við notkun annarra æxlishefjandi lyfja sem hafa svipaðar aukaverkanir.~~

## Fylgiseðill

2. **Áður en byrjað er að nota <Heiti lyfs>**

...//...

## Notkun annarra lyfja samhliða <Heiti lyfs>

<Heiti lyfs> getur haft milliverkun við fjölda lyfja og bætiefna en það getur annað hvort aukið eða minnkað magn lyfsins í blóðinu. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar eða hefur nýlega notað eitthvert af eftirfarandi:

...//...

- Lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein (regorafeníb, crizotiníb, øg-idelalisíb og apalutamíð)

**Ræddu við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið <Heiti lyfs> ef þú ert nú þegar á eða hefur nýlega fengið krabbameinslyfjameðferð (og geislameðferð).**

### **Viðauki III**

#### **Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. mars 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	13. maí 2021