

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per irinotecan (ad eccezione delle formulazioni liposomiali), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel corso del periodo di segnalazione di 3 anni previsto dalla procedura PSUSA, sono emersi segnali di interazioni farmaco-farmaco con irinotecan a seguito degli aggiornamenti del thesaurus francese relativo alle interazioni tra farmaci.

- Relativamente alle interazioni farmaco-farmaco di natura farmacodinamica tra prodotti citotossici, inclusi irinotecan e olaparib o flucitosina, e il rischio di aumentata tossicità ematologica, le linee guida europee per il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (settembre 2009), paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, affermano quanto segue:

“Per quanto concerne gli effetti farmacodinamici laddove ci sia la possibilità di un potenziamento clinicamente rilevante o di un effetto additivo dannoso, questo deve essere indicato”.

Pertanto, il paragrafo 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di irinotecan autorizzato nell'UE (e il relativo Foglio illustrativo) deve essere rivisto per aggiungere un'interazione con agenti antineoplastici, inclusa la flucitosina come profarmaco per il 5-fluorouracile, per indicare che le reazioni avverse di irinotecan, come la mielosoppressione, sono con tutta probabilità esacerbate da altri agenti antineoplastici con un profilo di effetti avversi simile.

- Relativamente alle interazioni farmaco-farmaco con apalutamide e al rischio di un calo importante della concentrazione di irinotecan e conseguente perdita di efficacia a causa di un aumento del metabolismo epatico dovuto ad apalutamide, un forte induttore di CYP3A4, il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di irinotecan autorizzato nell'UE (paragrafi 4.4 e 4.5) non raccomanda l'uso concomitante di un forte induttore di CYP3A4 con irinotecan. I paragrafi 4.4 e 4.5 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei prodotti contenenti irinotecan autorizzati nell'UE (e il relativo Foglio illustrativo) devono essere rivisti al fine di aggiungere apalutamide all'elenco dei forti induttori di CYP3A4.

Inoltre, nel medesimo paragrafo del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (4.5), si propone di semplificare la dicitura del sottoparagrafo relativo all'uso concomitante controindicato, riportando il vaccino contro la febbre gialla nel paragrafo dedicato dei vaccini vivi attenuati.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su irinotecan (ad eccezione delle formulazioni liposomiali), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti irinotecan (ad eccezione delle formulazioni liposomiali) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti irinotecan (ad eccezione delle formulazioni liposomiali) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sui medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Altri

La somministrazione concomitante di irinotecan con un potente inibitore (ad es. ketoconazolo) o un induttore (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, **apalutamide**) di CYP3A4 può alterare il metabolismo di irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

~~Vaccino contro la febbre gialla: rischio di reazione avversa generalizzata ai vaccini~~

Erba di San Giovanni: riduzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo di irinotecan, SN-38. In un piccolo studio di farmacocinetica (n=5), nel quale sono stati somministrati contemporaneamente 350 mg/m² di irinotecan e 900 mg di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), è stata osservata una diminuzione del 42% delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di irinotecan, SN-38. Pertanto, l'iperico non deve essere somministrato con irinotecan.

Vaccini vivi attenuati (**ad es. vaccino contro la febbre gialla**): rischio di reazione generalizzata ai vaccini, con possibile esito fatale. L'uso concomitante è controindicato durante il trattamento con irinotecan e per i 6 mesi successivi l'interruzione della chemioterapia. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione concomitante di irinotecan con forti inibitori o induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) può alterare il metabolismo di irinotecan e deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4):

Potenti induttori di CYP3A4 e/o UGT1A1 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, ~~e~~ fenitoina **o apalutamide**):

Altre combinazioni

...//...

Agenti antineoplastici (inclusa la flucitosina come profarmaco per il 5-fluorouracile)
Gli eventi avversi di irinotecan, come la mielosoppressione, possono essere esacerbati da altri agenti antineoplastici con un profilo di eventi avversi simile.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare <Nome del prodotto>

...//...

Altri medicinali e <Nome del prodotto>

<Nome del prodotto> può interagire con diversi medicinali e integratori, che possono aumentare o abbassare il livello del medicinale nel sangue. Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

...//...

- Medicinali usati per il trattamento del cancro (regorafenib, crizotinib, eidelalisib e apalutamide)

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare <Nome del medicinale> se sta ricevendo o ha recentemente ricevuto un trattamento chemioterapico (e radioterapico).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 marzo 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	13 maggio 2021