

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto irinotekano (išskyrus liposomines formas) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Per 3 metų pranešimų teikimo periodą, skirtą šiai *PSUSA* procedūrai, atnaujintame Prancūzijos vaistų sąveikos (*VS*) tezaure rasta signalų apie vaistų sąveiką su irinotekanu.

- Atsižvelgiant į farmakodinaminę citotoksinių preparatų, įskaitant irinotekaną, *VS* su olaparibu arba flucitozinu ir padidėjusio hematologinio toksiškumo riziką, *ES* preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) gairėse (2009 m. rugsėjo mėn.) „4.5 skyriuje: „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“ rašoma: „Atsižvelgiant į farmakodinaminį poveikį, jeigu gali būti, kad jis gali kliniškai reikšmingai padidėti arba sustiprėti žalingas adityvus poveikis, apie tai turi būti nurodoma“. Todėl reikia atitinkamai peržiūrėti *ES* skirtos irinotekano *PCS* 4.5 skyrių (ir atitinkamai pakuotės lapelį [*PL*]) ir nurodyti sąveiką su antineoplazinėmis medžiagomis, įskaitant 5-fluoruracilo provaistą flucitoziną, siekiant informuoti, kad tikėtina, jog gali sustiprėti irinotekano sukelta nepageidaujama reakcija (*NR*), pvz., mielosupresija, ji vartojant su kitomis antineoplazinėmis medžiagomis, kurių šalutinio poveikio duomenys panašūs.

- Atsižvelgiant į *VS* su apalutamidu ir svarbią irinotekano koncentracijos sumažėjimo ir su tuo susijusio veiksmingumo praradimo riziką dėl sustiprėjusio metabolizmo kepenyse, kuri sukėlė apalutamidas (stiprus *CYP3A4* induktorius), *ES* skirtoje irinotekano *PCS* (4.4 ir 4.5 skyriuose) nerekomenduojama stiprių *CYP3A4* induktorių vartoti kartu su irinotekanu. Reikia peržiūrėti preparatų, kurių sudėtyje yra irinotekano, *ES* skirtų *PCS* 4.4 ir 4.5 skyrius (bei atitinkamai *PL*) ir į stiprių *CYP3A4* induktorių sąrašą įtraukti apalutamidą.

Be to, siūloma supaprastinti to paties (4.5) *PCS* skyriaus formuluoatę dalyje, aprašančioje vartojimo kartu kontraindikaciją, nurodant geltonosios karštligės vakciną atskiroje pastraipoje apie gyvąsias susilpnintas vakcinas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl irinotekano (išskyrus liposomines formas), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra irinotekano (išskyrus liposomines formas), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu *ES* yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra irinotekano (išskyrus liposomines formas), arba ateityje *ES* bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Kita

Irinotekaną vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ketokonazolu) arba induktoriumi (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, **apalutamidu**) gali pakisti irinotekano metabolizmas, todėl to reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

- 4.5 skyrius

Draudžiami vartoti deriniai (žr. 4.3 skyrių)

Geltonosios karštligės vakcina: mirtinos generalizuotos reakcijos į vakciną rizika

Jonažolė: sumažėja irinotekano veikliojo metabolito SN-38 koncentracija plazmoje. Mažos apimties (n = 5) farmakokinetikos tyrime, kuriame 350 mg/m² irinotekano skirta kartu su 900 mg paprastosios jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*), stebėtas 42 % irinotekano veikliojo metabolito SN-38 koncentracijos plazmoje sumažėjimas, todėl jonažolės negalima vartoti kartu su irinotekanu.

Gyvos susilpnintos vakcinos (**pvz., geltonosios karštligės vakcina**): generalizuotos reakcijos į vakciną, kuri gali būti mirtina, rizika. Draudžiama vartoti kartu gydymo irinotekanu metu ir bent 6 mėnesius po chemoterapijos kurso baigimo. Negyvosiomis arba inaktyvuotomis vakcinomis skiepyti galima, tačiau atsakas į tokias vakciną gali būti silpnesnis.

Nerekomenduojami vartoti deriniai (žr. 4.4 skyrių)

Irinotekaną vartojant kartu su stipriais citochromo P450 3A4 (CYP3A4) inhibitoriais arba induktoriais gali pakisti irinotekano metabolizmas, todėl to reikia vengti (žr. 4.4 skyrių):

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A4 ir (arba) UGT1A1 induktoriai: (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, ~~arba~~ fenitoinas **arba apalutamidas**):

Kiti deriniai

...//...

Antineoplazinės medžiagos (įskaitant 5-fluoruracilo provaistą flucitoziną)

Irinotekano nepageidaujamas poveikis (pvz., mielosupresija), gali sustiprėti, jį vartojant su kitomis antineoplazinėmis medžiagomis, kurių nepageidaujamo poveikio duomenys panašūs.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <Preparato pavadinimas>

...//...

Kiti vaistais ir <Preparato pavadinimas>

<Preparato pavadinimas> gali sąveikauti su įvairiais kitais vaistais ir papildais, dėl kurių gali padidėti arba sumažėti vaisto koncentracija kraujyje. Jeigu vartojate arba neseniai vartojote bet kurių toliau nurodytų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

...//...

- Vaistai vėžiui gydyti (regorafenibas, krizotinibas, ir idelalisibas **ir apalutamidas**)

Jeigu Jums jau taikoma arba neseniai taikyta chemoterapija (ir spindulinė terapija), pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš Jums skiriant <Preparato pavadinimas>.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021-03-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021-05-13