

## **I pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par irinotekāna (izņemot liposomālās formas) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Trīs gadu ziņošanas intervāla laikā, uz kuru šī PADZ procedūra tiek attiecināta, un pēc Francijas mijiedarbības datubāzes atjaunināšanas, tika konstatēti signāli par zāļu mijiedarbību ar irinotekānu.

- Attiecībā uz farmakodinamisko zāļu mijiedarbību starp citotoksiskiem līdzekļiem tai skaitā irinotekānu, un olaparibu vai flucitozīnu un paaugstinātu hematoloģiskās toksicitātes risku, ES zāļu aprakstu vadlīnijas (2009. gada septembris) 4.5. apakšpunktā “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi” teikts, ka: “gadījumā, ja ir iespējama klīniski nozīmīga farmakodinamiskās iedarbības pastiprināšanās vai kaitīga papildu iedarbība, - tam ir jābūt norādītam”. Tādējādi ir jāpārskata irinotekāna ES zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts (un attiecīgi lietošanas instrukcija), pievienojot datus par mijiedarbību ar pretaudzēju līdzekļiem, tai skaitā flucitozīnu kā 5-fluoruracila priekšzālēm, lai informētu, ka pēc irinotekāna lietošanas varētu pastiprināties zāļu nevēlamās blakusparādības, piemēram, mielosupresija, ja tiek lietoti arī citi pretaudzēju līdzekļi ar līdzīgu nevēlamās iedarbības profilu.

- Attiecībā uz zāļu savstarpējo mijiedarbību ar apalutamīdu, nozīmīgu irinotekāna koncentrācijas samazināšanās risku un tam sekojošu efektivitātes zudumu, kam par iemeslu ir spēcīga CYP3A4 induktora, apalutamīda izraisīts pastiprināts aknu metabolisms, irinotekāna ES zāļu aprakstā (4.4. un 4.5. apakšpunktā) tiek noteikts, ka spēcīga CYP3A4 induktora vienlaicīga lietošana ar irinotekānu nav ieteicama. Ir jāpārskata irinotekānu saturošu zāļu ES zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunkts (un attiecīgi lietošanas instrukcija), lai apalutamīdu pievienotu spēcīgo CYP3A4 induktoru sarakstam.

Turklāt tiek ierosināts vienkāršot formulējumu tajā pašā zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā, sadaļā par vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijām, rindkopā par dzīvām novājinātām vakcīnām, minot dzeltenā drudža vakcīnu.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par irinotekānu (izņemot liposomālās formas), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu irinotekānu (izņemot liposomālās formas), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur irinotekānu (izņemot liposomālās formas), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

<Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)>

## Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

### Citi

Vienlaicīga irinotekāna un spēcīga citohroma CYP3A4 inhibitora (piemēram, ketokonazola) vai induktora (piemēram, rifampicīna, karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, **apalutamīda**) lietošana var izmainīt irinotekāna metabolismu, tāpēc no tās ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

### Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Dzeltenā drudža vakcīna: Letālas ģeneralizētas reakcijas uz vakcīnām risks

Divšķautņu asinszāle: irinotekāna aktīvā metabolīta SN-38 koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Nelielā farmakokinētikas pētījumā (n = 5), kurā irinotekānu 350 mg/m<sup>2</sup> lietoja vienlaicīgi ar 900 mg divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), novēroja irinotekāna aktīvā metabolīta SN-38 koncentrācijas pazemināšanos plazmā par 42%. Tādējādi divšķautņu asinszāli nedrīkst lietot vienlaicīgi ar irinotekānu.

Dzīvas novājinātas vakcīnas (**piemēram, dzeltenā drudža vakcīna**): letālas ģeneralizētas reakcijas uz vakcīnām risks. Vienlaicīga lietošana ārstēšanas laikā ar irinotekānu un 6 mēnešus pēc ķīmijterapijas pārtraukšanas ir kontrindicēta. Nedzīvās vai inaktivētās vakcīnas drīkst ievadīt, tomēr atbildes reakcija var būt pavājināta.

### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Vienlaicīga irinotekāna un spēcīgu citohroma P450 3A4 (CYP3A4) inhibitoru vai induktoru lietošana var izmainīt irinotekāna metabolismu, tāpēc no tā ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu):

Zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 un/vai UGT1A1 induktori: (piem., rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, vai fenitoīns **vai apalutamīds**):

### Citas kombinācijas

...//...

### Pretaudzēju līdzekļi (tai skaitā flucitozīns kā 5-fluoruracila priekšzāles)

**Citi pretaudzēju līdzekļi ar līdzīgu nevēlamās iedarbības profilu var pastiprināt irinotekāna nevēlamās blakusparādības, piemēram, mielosupresiju.**

## Lietošanas instrukcija

### 2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

...//...

### **Citas zāles un <zāļu nosaukums>**

<Zāļu nosaukums> var mijiedarboties ar vairākām zālēm un uztura bagātinātājiem, kas var vai nu paaugstināt, vai pazemināt zāļu līmeni asinīs. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot kādu no šiem līdzekļiem:

...//...

- Zāles, ko lieto vēža ārstēšanai (regorafenibs, krizotinibs, ~~un~~ idelalisibs **un apalutamīds**)

**Pirms <zāļu nosaukums> saņemšanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs saņemat vai nesen esat saņēmis ķīmijterapiju (un staru terapiju).**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 15. marts
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 13. maijs