

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących irynotekanu (z wyjątkiem postaci liposomalnych), wnioski naukowe są następujące:

Podczas 3-letniego okresu sprawozdawczego objętego niniejszą procedurą PSUSA pojawiły się sygnały dotyczące występowania interakcji międzylekowych z irynotekaniem. Sygnały te były następstwem aktualizacji francuskiego teaurusu interakcji międzylekowych.

- W odniesieniu do farmakodynamicznych interakcji międzylekowych między cytotoksycznymi produktami leczniczymi, w tym irynotekaniem, a olaparybem lub flucytozyną, oraz ryzyka występowania zwiększonej toksyczności hematologicznej, wytyczne UE do punktu 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji ChPL (z września 2009) stanowią, że „biorąc pod uwagę działanie farmakodynamiczne, które może powodować istotne klinicznie zwiększenie nasilenia lub szkodliwości wpływu addytywnego, działania takie należy wyszczególnić”. W związku z tym należy zaktualizować informacje zamieszczone w punkcie 4.5 obowiązujących w UE ChPL (i odpowiednio Ulotkę dla pacjenta) produktów leczniczych zawierających irynotekan, dodając interakcje z produktami przeciwnowotworowymi, w tym flucytozyną będącą prekursorem leku metabolizowanym do 5-fluorouracylu, w celu poinformowania, że działania niepożądane irynotekanu, na przykład mielosupresja, mogą nasilać się podczas jednoczesnego stosowania go z innymi lekami przeciwnowotworowymi o podobnym profilu działań niepożądanych.

- Biorąc pod uwagę interakcje międzylekowe z apalutamidem oraz ryzyko istotnego zmniejszenia stężenia irynotekanu i w następstwie tego utraty skuteczności irynotekanu na skutek zwiększonego metabolizmu wątrobowego spowodowanego przez apalutamid, silny induktor CYP3A4, w obowiązujących w UE ChPL (punkty 4.4 i 4.5) dotyczących produktów leczniczych zawierających irynotekan nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 z irynotekaniem. Punkty 4.4 i 4.5 obowiązujących w UE ChPL (i odpowiednio Ulotkę dla pacjenta) produktów leczniczych zawierających irynotekan należy zaktualizować, dodając w nich apalutamid do wykazu silnych induktorów CYP3A4.

Ponadto w tym samym punkcie (4.5) ChPL proponuje się uproszczenie treści podpunktu dotyczącego produktów przeciwwskazanych do jednoczesnego stosowania, dodając w odpowiednim akapicie dotyczącym żywych atenuowanych szczepionek informację o szczepionce przeciwko żółtej febrze.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących irynotekanu (z wyjątkiem postaci liposomalnych) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną irynotekan (z wyjątkiem postaci liposomalnych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające irynotekan (z wyjątkiem postaci liposomalnych) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Inne

Należy unikać jednoczesnego podawania irynotekanu z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolem) i produktami silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, **apalutamidem**), gdyż produkty te mogą zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.5

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

~~Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko uogólnionej reakcji alergicznej na szczepionki, która może prowadzić do zgonu~~

Ziele dziurawca zwyczajnego: zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. W małym badaniu farmakokinetycznym (n = 5), w którym irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. podawano jednocześnie z ziołem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, zaobserwowano zmniejszenie o 42% stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. W związku z tym nie należy jednocześnie podawać ziela dziurawca zwyczajnego z irynotekaniem.

Żywe atenuowane szczepionki (**np. szczepionka przeciwko żółtej febrze**): ryzyko uogólnionej reakcji alergicznej na szczepionki, która może prowadzić do zgonu. Jednoczesne stosowanie tych szczepionek jest przeciwwskazane zarówno podczas leczenia irynotekaniem, jak i przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4)

Należy unikać jednoczesnego podawania irynotekanu z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), gdyż mogą one zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze silnie indukujące CYP3A4 i (lub) UGT1A1 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, ~~lub~~ fenytoina **lub apalutamid**):

Inne połączenia

...//...

Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytosyna będąca prekursorem leku metabolizowanym do 5-fluorouracylu)

Działania niepożądane irynotekanu, na przykład mielosupresja, mogą być nasilane przez inne przeciwnowotworowe produkty lecznicze o podobnym profilu działań niepożądanych.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <Nazwa własna>

...//...

<Nazwa własna> a inne leki

<Nazwa własna> może wchodzić w interakcje z wieloma lekami i suplementami diety, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie tego leku we krwi. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje, ostatnio stosował lub planuje stosować którykolwiek z poniższych leków:

...//...

- Leki stosowane w leczeniu raka (regorafenib, kryzotynib, ²±idelalizyb **i apalutamid**)

Przed podaniem leku <Nazwa własna> należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent jest obecnie lub był niedawno poddawany chemioterapii (i radioterapii).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15. marca 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	13. maja 2021 r.