

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o irinotecano (exceto para formulações lipossomais), as conclusões científicas são as seguintes:

Durante o intervalo de notificação de 3 anos abrangido por este procedimento de avaliação única de RPS (PSUSA), têm surgido sinais de interações medicamentosas com o irinotecano, após atualizações do dicionário de sinónimos francês relativo a interações medicamentosas.

- Relativamente a interações medicamentosas com efeito na farmacodinâmica entre medicamentos citotóxicos, incluindo o irinotecano, e o olaparib ou a flucitosina e o risco de toxicidade hematológica acrescida, as orientações do RCM da UE (setembro de 2009), secção 4.5 “Interações medicamentosas e outras formas de interação”, afirmam o seguinte: “relativamente aos efeitos farmacodinâmicos, quando existe a possibilidade de uma potenciação clinicamente relevante ou de um efeito aditivo nocivo, tal deve ser declarado”. Por conseguinte, a secção 4.5 do RCM da UE do irinotecano (e o FI, em conformidade) deve ser revista e deve ser adicionada uma interação com agentes antineoplásicos, incluindo a flucitosina, sendo um pró-fármaco do 5-fluorouracilo, para informar que é de esperar que RAM do irinotecano, tais como mielossupressão, sejam exacerbadas por outros agentes antineoplásicos que possuem uma perfil de efeitos adversos semelhante.

- Relativamente a interações medicamentosas com a apalutamida e o risco de um decréscimo importante da concentração de irinotecano e a perda subsequente de eficácia devido a um aumento do metabolismo hepático causado pela apalutamida, que é um indutor forte da CYP3A4, o RCM da UE do irinotecano (secções 4.4 e 4.5) não recomenda a utilização concomitante de indutores fortes da CYP3A4 com o irinotecano. As secções 4.4 e 4.5 dos RCM da UE de medicamentos que contêm irinotecano (e os FI, em conformidade) devem ser revistas para adicionar a apalutamida à lista de indutores fortes da CYP3A4.

Além disso, na mesma secção do RCM (secção 4.5), propõem-se a simplificação da redação da subsecção relacionada como utilização concomitante contraindicada, mencionando a vacina contra a febre amarela no parágrafo dedicado às vacinas vivas atenuadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao irinotecano (exceto para formulações lipossomais), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) irinotecano (exceto para formulações lipossomais) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm irinotecano (exceto para formulações lipossomais) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Outras

A administração concomitante de irinotecano com um inibidor forte (p. ex., cetoconazol) ou indutor forte (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, **apalutamida**) da CYP3A4 pode alterar o metabolismo do irinotecano e deve ser evitada (ver secção 4.5).

- Secção 4.5

Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)

~~Vacina contra a febre amarela: riscos de reação generalizada fatal a vacinas.~~

Hipericão: diminuição dos níveis plasmáticos do metabolito ativo do irinotecano, SN-38. Num pequeno estudo de farmacocinética (n=5), no qual foram coadministrados 350 mg/m² de irinotecano com 900 mg de hipericão (*Hypericum perforatum*), foi observada uma diminuição de 42% das concentrações plasmáticas do metabolito ativo do irinotecano, SN-38. Consequentemente, o hipericão não deve ser administrado com o irinotecano.

Vacinas vivas atenuadas (**p. ex., vacina contra a febre amarela**): risco de reação generalizada à vacina, possivelmente fatal. A utilização concomitante é contraindicada durante o tratamento com irinotecano e durante 6 meses após a descontinuação da quimioterapia. Podem ser administradas vacinas mortas/inativadas, contudo, a resposta a essas vacinas poderá ser inferior.

Utilização concomitante não recomendada (ver secção 4.4)

A administração concomitante de irinotecano com inibidores ou indutores fortes da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) pode alterar o metabolismo do irinotecano e deve ser evitada (ver secção 4.4).

Medicamentos que são indutores fortes da CYP3A4 e/ou UGT1A1: (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, ~~ou~~ fenitoína **ou apalutamida**):

Outras associações

...//...

Agentes antineoplásicos (incluindo a flucitosina sendo um pró-fármaco do 5-flurouracilo)
Os efeitos adversos do irinotecano, tais como mielossupressão, podem ser exacerbados por outros agentes antineoplásicos que possuem uma perfil de efeitos adversos semelhante.

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de utilizar <Nome do medicamento>

...//...

Outros medicamentos e <Nome do medicamento>

<Nome do medicamento> pode interagir com alguns medicamentos e suplementos, o que pode aumentar ou diminuir o nível do medicamento no sangue. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar algum dos seguintes medicamentos:

...//...

- Medicamentos utilizados para tratar o cancro (regorafenib, crizotinib, e idelalisib e **apalutamida**)

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber <Nome do medicamento> se já estiver a fazer ou tiver feito recentemente quimioterapia (e radioterapia).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15 de março de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	13 de maio de 2021