

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru irinotecan (cu excepția formulelor liposomale), concluziile științifice sunt următoarele:

În timpul intervalului de raportare de 3 ani acoperit de acest raport periodic actualizat privind siguranța-evaluare unică (PSUSA), au apărut semnale de interacțiuni medicamentoase cu irinotecan după actualizările bazei de date franceze despre interacțiunile medicamentoase.

- Referitor la farmacodinamica IMM între medicamentele citotoxice, inclusiv irinotecan, și olaparib sau flucitozină și riscul de toxicitate hematologică crescută, ghidurile UE pentru RCP (septembrie 2009), pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune, afirmă că: „cu privire la efectele farmacodinamice, acolo unde există o posibilitate a unei potențări relevante clinic sau a unui efect cumulativ dăunător, acest lucru trebuie menționat.” Astfel, pct. 4.5 al RCP UE pentru irinotecan (și prospectul, în consecință) trebuie revizuit, trebuie adăugată o interacțiune cu agenții antineoplazici, inclusiv flucitozina ca pro-medicament al 5-fluorouracilului, pentru a informa că este de așteptat ca RA la irinotecan, precum mielosupresia, să fie exacerbate de alți agenți antineoplazici care au un profil similar de reacții adverse.

- Referitor la IMM cu apalutamidă și riscul de scădere semnificativă a concentrației plasmatice a irinotecanului și pierderea ulterioară a eficacității cauzată de creșterea metabolizării hepatice induse de apalutamidă, un inductor puternic al CYP3A4, RCP UE pentru irinotecan (pct. 4.4 și 4.5) nu recomandă utilizarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A4 concomitent cu irinotecan. Pct. 4.4 și 4.5 din RCP UE al medicamentelor care conțin irinotecan (și prospectul în consecință) trebuie revizuite pentru a adăuga apalutamida la lista de inductori puternici ai CYP3A4.

În plus, la același punct din RCP (4.5) se propune simplificarea formulării la subpunctul legat de utilizarea concomitentă contraindicată, prin menționarea vaccinului împotriva febrei galbene în paragraful dedicat vaccinurilor cu virus viu atenuat.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru irinotecan (cu excepția formulelor liposomale), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin irinotecan (cu excepția formulelor liposomale) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin irinotecan (cu excepția formulelor liposomale) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Altele

Administrarea concomitentă de irinotecan cu un inhibitor (de exemplu ketoconazol) sau un inductor (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, **apalutamidă**) puternic al CYP3A4 poate modifica metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

- Pct. 4.5

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct.4.3)

~~Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de reacții generalizate letale la vaccinuri~~

Sunătoare: scăderea concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. În cadrul unui studiu farmacocinetic de mici dimensiuni (n=5), în care irinotecan 350 mg/m² a fost administrat concomitent cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) 900 mg, a fost observată o scădere cu 42% a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. Ca rezultat, sunătoarea nu trebuie administrată împreună cu irinotecan.

Vaccinuri cu virus viu atenuat (**de exemplu, vaccinul împotriva febrei galbene**): risc de reacție generalizată la vaccinuri, posibil letală. Utilizarea concomitentă este contraindicată în timpul tratamentului cu irinotecan și timp de 6 după întreruperea chimioterapiei. Vaccinurile cu virus mort sau inactivat pot fi administrate; totuși, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Utilizarea concomitentă nu este nerecomandată (vezi pct.4.4)

Administrarea concomitentă de irinotecan cu inhibitori sau inductori puternici ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) poate modifica metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct. 4.4):

Medicamente puternic inductoare ale CYP3A4 și/sau UGT1A1: (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină **sau apalutamidă**):

Alte combinații

...//...

Agenti antineoplazici (inclusiv flucitozina ca pro-medicament pentru 5-fluorouracil)
Reacțiile adverse la irinotecan, precum mielosupresia, pot fi exacerbate de către alți agenți antineoplazici care au un profil similar de reacții adverse.

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați <Denumirea medicamentului>

...//...

<Denumirea medicamentului> împreună cu alte medicamente

<Denumirea medicamentului> poate interacționa cu o serie de medicamente și suplimente, care pot fie să crească, fie să scadă concentrația medicamentului în sângele dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați oricare dintre următoarele:

...//...

- Medicamente utilizate pentru a trata cancerul (regorafenib, crizotinib, și idelalisib **și apalutamidă**)

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra <Denumirea medicamentului> dacă faceți deja sau ați făcut recent chimioterapie (și radioterapie).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15 martie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	13 mai 2021