

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre irinotekán (s výnimkou lipozomálnych foriem) sú vedecké závery nasledovné:

V priebehu 3-ročného intervalu nahlasovania, ktorý zahŕňa tento postup PSUSA, sa objavili signály týkajúce sa liekových interakcií s irinotekánom po aktualizáciách francúzskych materiálov o liekových interakciách.

- Pokiaľ ide o farmakodynamiku liekových interakcií medzi cytotoxickými látkami, vrátane irinotekánu a olaparibu alebo flucytozínu, a riziko zvýšenia hematologickej toxicity, v EÚ usmernení pre súhrn charakteristických vlastností lieku (september 2009) sa v časti 4.5, Liekové a iné interakcie, uvádza, že „vzhľadom na farmakodynamické účinky, ak je možné, že dôjde ku klinicky relevantnému zosilneniu účinku alebo k škodlivému aditívnemu účinku, má sa to uviesť“. Preto sa má časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre EÚ pre irinotekán upraviť (a v súlade s tým aj písomná informácia pre používateľa). Má sa pridať interakcia s antineoplastickými látkami vrátane flucytozínu ako prekurzora 5-fluorouracilu tak, aby sa poskytli informácie, že sa dá očakávať zhoršenie nežiaducich reakcií na irinotekán, ako napríklad myelosupresie, prostredníctvom ďalších antineoplastických látok s podobným profilom nežiaducich účinkov.

- Pokiaľ ide o liekové interakcie s apalutamidom a riziko významného poklesu koncentrácie irinotekánu a následnej straty účinnosti v dôsledku zvýšeného pečeneového metabolizmu spôsobeného apalutamidom, ktorý je silným induktorom CYP3A4, súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ pre irinotekán (časti 4.4 a 4.5) neodporúča súbežné používanie silného induktora CYP3A4 a irinotekánu. Časti 4.4 a 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku pre EÚ pre lieky obsahujúce irinotekán (a v súlade s tým aj písomná informácia pre používateľa) sa majú upraviť tak, že sa pridá apalutamid do zoznamu silných induktorov CYP3A4.

Okrem toho sa navrhuje, aby sa v rovnakej časti súhrnu charakteristických vlastností lieku (4.5) zjednodušilo znenie podsekcie týkajúcej sa kontraindikovaného súbežného používania uvedením vakcíny proti žltej zimnici do osobitného odseku o živých oslabených vakcínach.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre irinotekán (s výnimkou lipozomálnych foriem) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich irinotekán (s výnimkou lipozomálnych foriem) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce irinotekán (s výnimkou lipozomálnych foriem), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Iné

Súbežné podávanie irinotekánu so silným inhibítorom (napr. ketokonazolom) alebo induktorom (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, **apalutamidom**) CYP3A4 môže meniť metabolizmus irinotekánu a je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

- Časť 4.5

Kontraindikované súbežné používanie (pozri časť 4.3)

Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej reakcie na vakcíny

Lubovník bodkovaný: pokles plazmatických hladín aktívneho metabolitu irinotekánu, SN-38. V malej farmakokinetickej štúdii (n = 5), v ktorej sa irinotekán 350 mg/m² podával súbežne s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) 900 mg, sa pozoroval 42 % pokles plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu irinotekánu, SN-38. Lubovník bodkovaný sa preto nesmie podávať s irinotekánom.

Živé oslabené vakcíny (**napr. vakcína proti žltej zimnici**): riziko generalizovanej reakcie na vakcíny, ktorá môže byť fatálna. Súbežné používanie je kontraindikované počas liečby irinotekánom a 6 mesiacov po ukončení chemoterapie. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať, reakcia na takéto vakcíny však môže byť redukovaná.

Súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie irinotekánu so silnými inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže meniť metabolizmus irinotekánu a je preto potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4):

Silné CYP3A4 a/alebo UGT1A1 indukujúce lieky: (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, alebo fenytoín **alebo apalutamid**):

Iné kombinácie

...//...

Antineoplastické látky (vrátane flucytozínu ako prekurzora 5-fluorouracilu)
Nežiaduce účinky irinotekánu, ako napríklad myelosupresia, sa môžu zhoršiť prostredníctvom iných antineoplastických látok s podobným profilom nežiaducich účinkov.

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> použijete <názov lieku>

...//...

Iné lieky a <názov lieku>

<Názov lieku> môže interagovať s množstvom liekov a doplnkov, ktoré môžu buď zvyšovať, alebo znižovať hladinu lieku v krvi. Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať nasledujúce:

...//...

- Lieky používané na liečbu rakoviny (regorafenib, krizotinib, a idelalisib **a apalutamid**)

Ak už podstupujete chemoterapiu alebo ste nedávno podstúpili chemoterapiu (a rádioterapiu), povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako dostanete <názov lieku>.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. marec 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	13. máj 2021