

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za irinotekan (razen liposomalnih formulacij) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V 3-letnem intervalu poročanja, ki ga zajema ta postopek PSUSA, so se po posodobitvah francoskega tezavra o medsebojnem delovanju zdravil pojavili signali o medsebojnem delovanju zdravil z irinotekanom.

- Kar zadeva farmakodinamiko medsebojnega delovanja citotoksičnih zdravil, vključno z irinotekanom, in olapariba ali flucitozina ter tveganje za zvečano hematološko toksičnost, smernice EU za povzetek glavnih značilnosti zdravila (september 2009), poglavje 4.5 "Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij", navajajo, da: "kar zadeva farmakodinamične učinke, pri katerih obstaja možnost klinično pomembnega povečanja učinkov ali škodljivega aditivnega učinka, je treba to navesti". Zato je treba spremeniti poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila za irinotekan za EU (in ustrezno tudi navodilo za uporabo) z vključitvijo navedbe o medsebojnem delovanju z zdravili z delovanjem na novotvorbe, vključno s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila, v vednost, da je pričakovati poslabšanje neželenih učinkov irinotekana, kot je mielosupresija, zaradi drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe, ki imajo podoben profil neželenih učinkov.

- Kar zadeva medsebojno delovanje z apalutamidom ter tveganje za pomembno zmanjšanje koncentracije irinotekana in posledično izgubo učinkovitosti zaradi povečane jetrne presnove, ki jo povzroča apalutamid, močan induktor CYP3A4, povzetek glavnih značilnosti zdravila za irinotekan za EU (poglavji 4.4 in 4.5) ne priporoča sočasne uporabe močnega induktorja CYP3A4 in irinotekana. Poglavji 4.4 in 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo irinotekan, za EU (in ustrezno tudi navodilo za uporabo) je treba spremeniti z vključitvijo apalutamida na seznam močnih induktorjev CYP3A4.

Za isto poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila (4.5) so predlagali tudi poenostavitev besedila podpoglavja, povezanega s kontraindicirano sočasno uporabo, z navedbo cepiva proti rumeni mrzlici v posebnem odstavku o živih oslabljenih cepivih.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za irinotekan (razen liposomalnih formulacij) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) irinotekan (razen liposomalnih formulacij), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo irinotekan (razen liposomalnih formulacij), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Drugo

Sočasna uporaba irinotekana in močnega zaviralca (npr. ketokonazola) ali induktorja (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, **apalutamida**) CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

- Poglavlje 4.5

Sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generaliziranih smrtno nevarnih reakcij na cepiva

Šentjanževka: zmanjšanje ravni aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. V majhni farmakokinetični študiji (n = 5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m² uporabljali sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili 42 % zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. Zato šentjanževke ne smemo dajati skupaj z irinotekanom.

Živa oslABLJena cepiva (**npr. cepivo proti rumeni mrzlici**): tveganje generalizirane reakcije na cepiva, ki je lahko smrtna. Sočasna uporaba je kontraindicirana med zdravljenjem z irinotekanom in še 6 mesecev po prekinitvi kemoterapije. Mrtva oziroma inaktivirana cepiva lahko uporabljamo, vendar je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Sočasna uporaba irinotekana z močnimi zaviralci ali induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4):

Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A4 in/ali UGT1A1 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~ali~~ fenitoin **ali apalutamid**):

Druga kombinacija

...//...

zdravila z delovanjem na novotvorbe (vključno s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila)

Neželeni učinki irinotekana, kot je mielosupresija, se lahko poslabšajo zaradi drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe, ki imajo podoben profil neželenih učinkov.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <ime zdravila>

...//...

Druga zdravila in zdravilo <ime zdravila>

Zdravilo <ime zdravila> lahko medsebojno deluje s številnimi zdravili in dopolnili, ki lahko zvišajo ali znižajo raven zdravila v vaši krvi. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati karkoli od naslednjega:

...//...

- zdravila za zdravljenje raka (regorafenib, krizotinib, ~~in~~ idelalizib **in apalutamid**)

Preden prejmete zdravilo <ime zdravila>, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če že prejimate ali ste pred kratkim prejeli kemoterapijo (in obsevalno zdravljenje).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15. marec 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	13. maj 2021