

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la vincristine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles issues d'un signal d'interaction médicamenteuse, d'un examen cumulatif incluant la littérature, des rapports spontanés comprenant une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité concernant une interaction entre la vincristine et les antifongiques azolés est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant de la vincristine doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la vincristine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la vincristine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

Interaction avec des antifongiques azolés

L'administration concomitante d'antifongiques azolés et de vincristine a été associée à une neurotoxicité et à d'autres effets indésirables graves, notamment des convulsions, une neuropathie périphérique, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et un iléus paralytique. Il convient de réserver les antifongiques azolés aux patients traités par vincristine qui ne disposent pas d'autres options de traitement antifongique (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Une ou plusieurs interactions doivent être modifiées/ajoutées comme suit:

À ajouter aux inhibiteurs mentionnés des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P:

kétoconazole

L'administration concomitante d'antifongiques azolés (par ex. itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole et fluconazole) et de vincristine peut augmenter les concentrations plasmatiques de vincristine, ce qui peut entraîner une survenue précoce et/ou une sévérité accrue de la neurotoxicité et d'autres effets indésirables (voir rubrique 4.4). Par conséquent, les antifongiques azolés doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par vincristine et ne doivent être utilisés que lorsqu'il n'existe pas d'autres options de traitement antifongique ou lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques de l'association. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les effets indésirables associés à cette utilisation concomitante.

Notice

Autres médicaments et sulfate de vincristine

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'utilisation des médicaments suivants peut aggraver les effets indésirables de la vincristine:

- **les antifongiques azolés (un groupe de médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, par ex. itraconazole, posaconazole, fluconazole, isavuconazole ou voriconazole)**
- **le kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing, une maladie caractérisée par une production excessive de l'hormone cortisol)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'avril 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	09 juin 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	08 août 2024