

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione>
<delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per vincristina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione farmaco-farmaco derivanti da un segnale, una revisione cumulativa comprendente letteratura, segnalazioni spontanee tra cui una stretta relazione temporale, *de-challenge* positivi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale per un'interazione tra vincristina e antimicotici azolici sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti vincristina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su vincristina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti vincristina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Interazione con antimicotici azolici

La somministrazione concomitante di antimicotici azolici con vincristina è stata associata a neurotossicità e altre gravi reazioni avverse, tra cui crisi convulsive, neuropatia periferica, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e ileo paralitico. Riservare gli antimicotici azolici ai pazienti in trattamento con vincristina che non hanno opzioni alternative di trattamento antimicotico (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.5

<L'interazione deve essere modificata/aggiunta> <Le interazioni devono essere modificate/aggiunte> come segue:

Aggiungere all'elenco degli inibitori degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP3A4) e della glicoproteina P:

ketoconazolo

La somministrazione concomitante di antimicotici azolici (ad es. itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, isavuconazolo e fluconazolo) con vincristina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di vincristina, che possono portare a un'insorgenza precoce e/o a un aumento della gravità della neurotossicità e altri effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, gli antimicotici azolici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono vincristina e devono essere utilizzati solo quando non sono disponibili opzioni alternative di trattamento antimicotico o quando i potenziali benefici superano i rischi della combinazione. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali effetti avversi in caso di uso concomitante.

Foglio illustrativo

Altri medicinali e vincristina solfato

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso dei seguenti medicinali può peggiorare gli effetti indesiderati di vincristina:

- **antimicotici azolici (un gruppo di medicinali usati per il trattamento di infezioni micotiche come ad es. itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo, isavuconazolo o voriconazolo)**
- **ketoconazolo (usato per il trattamento della sindrome di Cushing, una malattia caratterizzata da un'eccessiva produzione dell'ormone cortisolo)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 giugno 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 agosto 2024