

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) irinotekanu (s výjimkou lipozomálních forem) byly přijaty tyto vědecké závěry:

V průběhu 3letého intervalu sběru dat pro podání PSUR, který pokrývá tato hodnotící procedura PSUSA, se podle aktualizací francouzského tezauru o lékových interakcích objevily signály lékových interakcí s irinotekanem.

- Z hlediska farmakodynamiky lékových interakcí mezi cytotoxickými přípravky, včetně irinotekanu a olaparibu nebo flucytosinu a rizika zvýšené hematologické toxicity uvádí dokument s doporučeným postupem pro souhrn údajů o přípravku (SmPC) vydaný agenturou EMA (září 2009), (v části pro bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí), že: „pokud s ohledem na farmakodynamické účinky existuje možnost klinicky relevantního zesílení nebo škodlivého aditivního účinku, je třeba to uvést“. Je tedy třeba upravit znění bodu 4.5 v SmPC irinotekanu platném v rámci EU (a příslušné body příbalové informace); je třeba doplnit interakci s cytostatiky, včetně flucytosinu jako proléčiva fluoruracilu, aby byla uvedena informace, že lze očekávat zhoršení nežádoucích účinků irinotekanu, jako je myelosuprese, jinými cytostatiky s podobným profilem nežádoucích účinků.

- Z hlediska lékových interakcí apalutamidu a rizika významného snížení koncentrace irinotekanu a následné ztráty účinnosti v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu způsobeného apalutamidem, který je silným induktorem CYP3A4, se v SmPC irinotekanu platném v rámci EU (body 4.4 a 4.5) nedoporučuje současné podávání silného induktoru CYP3A4 s irinotekanem. Znění bodů 4.4 a 4.5 SmPC přípravků obsahujících irinotekan (a příslušných bodů příbalové informace) platných v rámci EU je třeba upravit tak, aby byl apalutamid doplněn do seznamu silných induktorů CYP3A4.

Dále se doporučuje ve stejném bodě SmPC (tj. bod 4.5) zjednodušit znění části bodu týkajícího se kontraindikovaného současného podávání tak, že se zmíní vakcína proti žluté zimnici v odstavci věnovaném živým atenuovaným vakcínám.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se irinotekanu (s výjimkou lipozomálních forem) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících irinotekan (s výjimkou lipozomálních forem) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem irinotekanu (s výjimkou lipozomálních forem) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Ostatní

Současné podávání irinotekanu se silným inhibitorem (např. ketokonazol) nebo induktorem (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, **apalutamid**) izoenzymu CYP3A4 může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto nutné se mu vyhnout (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

~~Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatální generalizované reakce na vakcínu.~~

Třezalka tečkovaná: snížení plazmatických hladin aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. V malé farmakokinetické studii (n = 5), v níž byl irinotekan v dávce 350 mg/m² podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) v dávce 900 mg, byl pozorován 42% pokles plazmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Proto nesmí být třezalka tečkovaná podávána společně s irinotekanem.

Živé atenuované vakcíny (**např. vakcína proti žluté zimnici**): riziko generalizované reakce na vakcíny, s možnými fatálními následky. Současné podávání je kontraindikováno během léčby irinotekanem a 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny se mohou podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)

Současné podávání irinotekanu se silnými inhibitory nebo induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 a/nebo UGT1A1: (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~nebo~~ fenytoin **nebo apalutamid**):

Ostatní kombinace

...//...

Cytostatika (včetně flucytosinu jako prolečiva fluoruracilu)
Nežádoucí účinky irinotekanu, jako je myelosuprese, se mohou zhoršit působením jiných cytostatik s podobným profilem nežádoucích účinků.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> používat

...//...

Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>

Přípravek <název přípravku> se může vzájemně ovlivňovat s řadou dalších léků a doplňků stravy, které mohou buď zvýšit, nebo snížit hladinu tohoto přípravku v krvi. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat kterékoli z následujících přípravků:

...//...

- přípravky k léčbě rakoviny (regorafenib, krizotinib, a-idelalisib **a apalutamid**)

Před podáním přípravku <název přípravku> informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže již podstupujete nebo jste v nedávné době podstoupil(a) chemoterapii (a radioterapii).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. března 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	13. května 2021