

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Irinotecan (außer liposomale Formulierungen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Während des 3-jährigen Berichtszeitraums des aktuellen PSUSA-Verfahrens wurden nach Aktualisierungen des französischen Thesaurus für Arzneimittelwechselwirkungen Signale für Arzneimittelwechselwirkungen mit Irinotecan festgestellt.

- Zu pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen zytotoxischen Arzneimitteln, einschließlich Irinotecan, und Olaparib oder Flucytosin, und dem Risiko einer erhöhten hämatologischen Toxizität ist im Leitfaden der Europäischen Kommission für die Fachinformation („Guideline on Summary of Product Characteristics“, September 2009) in Abschnitt 4.5 zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen zu lesen: „with regard to pharmacodynamic effects where there is a possibility of a clinically relevant potentiation or a harmful additive effect, this should be stated“ (in Bezug auf pharmakodynamische Wirkungen, bei denen die Möglichkeit einer klinisch relevanten Potenzierung oder einer schädlichen additiven Wirkung besteht, sollte dies angegeben werden). Demnach ist Abschnitt 4.5 der Fachinformation für Irinotecan für die EU (und entsprechend auch die Gebrauchsinformation) zu aktualisieren und mit Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen mit antineoplastischen Wirkstoffen, einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil, zu ergänzen, um darüber zu informieren, dass eine Verstärkung der UAW von Irinotecan, z. B. Myelosuppression, durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil zu erwarten ist.

- In Bezug auf Arzneimittelwechselwirkungen mit Apalutamid und dem Risiko einer erheblichen Verringerung der Irinotecan-Konzentration mit nachfolgendem Verlust der Wirksamkeit aufgrund eines erhöhten Leberstoffwechsels durch Apalutamid, einen starken CYP3A4-Induktor, wird in der Fachinformation für Irinotecan für die EU (Abschnitte 4.4 und 4.5) keine gleichzeitige Verwendung von starken CYP3A4-Indukoren mit Irinotecan empfohlen. Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation für Arzneimittel, die Irinotecan enthalten, für die EU (und entsprechend auch die Gebrauchsinformation) sind zu überarbeiten, um Apalutamid der Liste starker CYP3A4-Induktoren hinzuzufügen.

Des Weiteren wird vorgeschlagen, im selben Abschnitt der Fachinformation (Abschnitt 4.5) die Formulierung des Unterabschnitts zu Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung zu vereinfachen, indem der Gelbfieber-Impfstoff im Abschnitt zu attenuierten Lebendimpfstoffen aufgeführt wird.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Irinotecan (außer liposomale Formulierungen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Irinotecan (außer liposomale Formulierungen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Irinotecan (außer liposomale Formulierungen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

### Sonstiges

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan und einem starken Inhibitor (z. B. Ketoconazol) oder Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, **Apalutamid**) von CYP3A4 kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.5

### **Gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)**

~~Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer letalen generalisierten Reaktion auf Impfstoffe.~~

Johanniskraut: Verringerung der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38). In einer kleinen pharmakokinetischen Studie (n = 5), in der 350 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan gleichzeitig mit 900 mg Johanniskraut (Hypericum perforatum) verabreicht wurde, wurde eine Verringerung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten von Irinotecan (SN-38) um 42 % beobachtet. Demzufolge darf Johanniskraut nicht zusammen mit Irinotecan verabreicht werden.

Attenuierte Lebendimpfstoffe (**z. B. Gelbfieber-Impfstoff**): Risiko einer potenziell letalen Allgemeinerkrankung. Die Inokulation mit einem Lebendimpfstoff ist bei Patienten unter Irinotecan-Behandlung und in den 6 Monaten nach dem Absetzen der Chemotherapie zu vermeiden. Vakzine mit abgetöteten oder inaktivierten Erregern können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings herabgesetzt sein.

### **Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)**

Die gleichzeitige Verabreichung von Irinotecan und einem starken Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450 3A4 (CYP3A4) kann den Metabolismus von Irinotecan verändern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4):

Starke CYP3A4- und/oder UGT1A1-Induktoren: (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, ~~oder~~ Phenytoin **oder Apalutamid**):

### **Andere Kombinationstherapien**

...//...

**Antineoplastische Wirkstoffe (einschließlich Flucytosin als Prodrug für 5-Fluorouracil)**  
**Nebenwirkungen von Irinotecan, wie z. B. Myelosuppression, können durch andere antineoplastische Wirkstoffe mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil verstärkt werden.**

## Packungsbeilage

### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> beachten?

...//...

#### Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> zusammen mit anderen Arzneimitteln

<Bezeichnung des Arzneimittels> kann Wechselwirkungen mit verschiedenen Arzneimitteln und Ergänzungsmitteln haben, wodurch sich die Konzentration des Arzneimittels in Ihrem Blut erhöhen oder verringern kann. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, kürzlich angewendet haben oder beabsichtigen anzuwenden:

...//...

- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (Regorafenib, Crizotinib, ~~und~~ Idelalisib **und Apalutamid**)

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie <Bezeichnung des Arzneimittels> erhalten, wenn Sie bereits eine Chemotherapie (und Strahlentherapie) erhalten oder kürzlich erhalten haben.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15. März 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	13. Mai 2021