

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for irinotecan (med undtagelse af liposomale formuleringer) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I løbet af den 3 år lange rapporteringsperiode, der er dækket af denne PSUSA-procedure, er der opstået tegn på lægemiddelinteraktioner med irinotecan efter opdateringer af den franske lægemiddelstyrelses tesaurus vedrørende lægemiddelinteraktioner (ANSM – Thesaurus des interactions médicamenteuses).

- Vedrørende de farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner mellem cytotoxiske produkter, herunder irinotecan, og olaparib eller flucytosin og risikoen for øget hæmatologisk toksicitet, anføres det i EU-vejledningen for produktresuméer (A Guideline on Summary of Product Characteristics, september 2009), pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion, at: "for så vidt angår farmakodynamiske virkninger, hvor der er mulighed for en klinisk relevant potentiering eller en skadelig additiv effekt, skal dette anføres". Derfor bør pkt. 4.5 i EU-produktresuméet for irinotecan (og tilsvarende for indlægssedlen) revideres ved at tilføje en interaktion med antineoplastiske stoffer, herunder flucytosin som en prodrug for 5-fluorouracil, med henblik på at oplyse om, at bivirkninger ved irinotecan, som f.eks. myelosuppression, må forventes at blive forværret af andre antineoplastiske stoffer med en tilsvarende bivirkningsprofil.

- Vedrørende interaktion med apalutamid og risikoen for et væsentligt fald i koncentrationen af irinotecan og deraf følgende tab af virkning på grund af øget hepatiske metabolisme forårsaget af apalutamid, der er en potent CYP3A4-induktor, frarådes samtidig brug af potente CYP3A4-induktorer og irinotecan i EU-produktresuméet for irinotecan (pkt. 4.4 og 4.5). Pkt. 4.4 og 4.5 i EU-produktresuméerne for produkter, der indeholder irinotecan (og tilsvarende for indlægssedlen) bør revideres med henblik på at tilføje apalutamid til listen over potente CYP3A4-induktorer.

Desuden foreslås det at forenkle beskrivelsen i underafsnittet vedrørende kontraindiceret samtidig brug i det samme punkt i produktresuméet (4.5), ved at nævne vaccinen mod gul feber i det relevante afsnit om levende svækkede vacciner.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for irinotecan (med undtagelse af liposomale formuleringer) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder irinotecan (med undtagelse af liposomale formuleringer), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende irinotecan (med undtagelse af liposomale formuleringer) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Andet

Samtidig administration af irinotecan med en potent CYP3A4-inhibitor (f.eks. ketoconazol) eller -induktor (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, **apalutamid**) kan ændre metabolismen af irinotecan og bør undgås (se pkt. 4.5).

- Punkt 4.5

Samtidig brug kontraindiceret (se pkt. 4.3)

~~Vacciner mod gul feber: Risiko for dødelig generaliseret reaktion over for vacciner~~

Perikon: Reduktion af koncentrationen i plasma af irinotecans aktive metabolit SN-38. I et lille farmakokinetisk studie (n=5), i hvilket irinotecan 350 mg/m² blev co-administreret sammen med perikon (*Hypericum perforatum*) 900 mg, sås der et fald på 42 % i plasmakoncentrationen af irinotecans aktive metabolit SN-38. Af denne grund bør perikon ikke administreres sammen med irinotecan.

Levende svækkede vacciner (**f.eks. vaccine mod gul feber**): Risiko for generaliseret vaccinerreaktion, potentielt dødelig. Samtidig brug er kontraindiceret under behandling med irinotecan og i 6 måneder efter afbrydelse af kemoterapi. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres. Dog kan responset over for sådanne vacciner være nedsat.

Samtidig brug frarådet (se pkt. 4.4)

Administration af irinotecan sammen med potente inhibitorer eller induktorer af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan ændre metabolismen af irinotecan og bør undgås (se pkt. 4.4):

Potente CYP3A4- og/eller UGT1A1-inducerende lægemidler: (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, ~~eller~~phenytoin **eller apalutamid**):

Anden kombination

...//...

Antineoplastiske midler (herunder flucytosin som et prodrug til 5-fluorouracil)
Bivirkninger ved irinotecan, som f.eks. myelosuppression, kan forværres af andre antineoplastiske midler, der har en tilsvarende bivirkningsprofil.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge <produktnavn>

...//...

Brug af andre lægemidler sammen med <produkt navn>

<Produkt navn> kan påvirke eller blive påvirket af forskellige andre lægemidler og kosttilskud, hvilket kan føre til enten stigninger eller fald i lægemiddelkoncentrationen i blodet. Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis bruger, for nylig har brugt eller planlægger at bruge følgende:

...//...

- Lægemidler, der bruges til at behandle kræft (regorafenib, crizotinib, øg idelalisib **og apalutamid**)

Før du får <produkt navn>, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du allerede er eller for nylig har været i behandling med kemoterapi (og strålebehandling).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Januar 2021 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. marts 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	13. maj 2021