

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 l'irinotécan (sauf pour les formulations liposomales), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au cours de l'intervalle de déclaration de 3 ans couvert par cette procédure PSUSA, des signaux d'interactions médicamenteuses avec l'irinotécan sont apparus suite aux mises à jour du thésaurus français sur les interactions médicamenteuses.

- En ce qui concerne l'IM pharmacodynamique entre les produits cytotoxiques, notamment l'irinotécan, et l'olaparib ou la flucytosine et le risque de toxicité hématologique accrue, la directive relative au RCP européen (septembre 2009), rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, indique que : « en ce qui concerne les effets pharmacodynamiques, lorsqu'il existe une possibilité de potentialisation cliniquement pertinente ou d'effet additif nocif, il convient de le préciser ». Ainsi, la rubrique 4.5 du RCP européen de l'irinotécan (et la notice en conséquence) doit être révisée, une interaction avec des agents antinéoplasiques, notamment la flucytosine comme promédicament du 5-fluorouracile, doit être ajoutée pour informer que les EI de l'irinotécan, tels que la myélosuppression, devraient être exacerbés par d'autres agents antinéoplasiques ayant un profil d'effets indésirables similaire.

- En ce qui concerne l'IM avec l'apalutamide et le risque de diminution importante de la concentration d'irinotécan et de perte d'efficacité consécutive en raison de l'augmentation du métabolisme hépatique provoquée par l'apalutamide, un inducteur puissant du CYP3A4, le RCP européen de l'irinotécan (rubriques 4.4 et 4.5) ne recommande pas l'utilisation concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 avec l'irinotécan. Les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP européen des produits contenant de l'irinotécan (et la notice en conséquence) doivent être révisées afin d'ajouter l'apalutamide à la liste des inducteurs puissants du CYP3A4.

En outre, dans la même rubrique du RCP (4.5), il est proposé de simplifier la formulation de la sous-rubrique relative à l'utilisation concomitante contre-indiquée, en mentionnant le vaccin contre la fièvre jaune dans le paragraphe consacré aux vaccins vivants atténués.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'irinotécan (sauf pour les formulations liposomales), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'irinotécan (sauf pour les formulations liposomales) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'irinotécan (sauf pour les formulations liposomales) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Autres

L'administration concomitante d'irinotécan avec un puissant inhibiteur (comme le kétoconazole) ou inducteur (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, **l'apalutamide**) du cytochrome CYP3A4 peut altérer le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

- Rubrique 4.5

Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

~~Vaccin anti-amarile : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle~~

Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Dans une étude pharmacocinétique avec un faible nombre de patients (n = 5) dans laquelle l'irinotécan a été administré à la dose de 350 mg/m² avec 900 mg de millepertuis (*Hypericum perforatum*), une baisse de 42 % des concentrations plasmatiques du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan, a été observée. En conséquence, le millepertuis ne doit pas être administré avec l'irinotécan.

Vaccins vivants atténués (**par ex., vaccin contre la fièvre jaune**) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. L'administration concomitante durant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement de chimiothérapie est contre-indiquée. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)

L'administration concomitante d'irinotécan avec de puissants inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut altérer le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.4) :

Médicaments inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de l'UGT1A1 : (par ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, ~~ou~~ phénytoïne **ou apalutamide**) :

Autre association

...//...

Agents antinéoplasiques (notamment la flucytosine comme promédicament du 5-fluorouracile)
Les effets indésirables de l'irinotécan, tels que la myélosuppression, peuvent être exacerbés par d'autres agents antinéoplasiques ayant un profil d'effets indésirables similaire.

Notice

2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <Nom du produit>**

...//...

Autres médicaments et <Nom du produit>

<Nom du produit> est susceptible d'interagir avec plusieurs médicaments et compléments, pouvant ainsi provoquer une augmentation ou une diminution des concentrations du médicament dans votre sang. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé, ou pourriez utiliser l'un des médicaments suivants :

...//...

- Médicaments utilisés pour traiter le cancer tels que le régorafénib, le crizotinib, et l'idélalisib **et l'apalutamide**)

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir <Nom du produit> si vous suivez déjà, ou avez récemment suivi une chimiothérapie (et une radiothérapie).

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 de janvier 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	15 mars 2021
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):	13 mai 2021