

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor irinotecan (met uitzondering van liposomale formuleringen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de 3 jaar durende meldingsperiode van deze PSUSA-procedure kwamen tekenen van geneesmiddeleninteracties met irinotecan aan het licht nadat de Franse thesaurus van geneesmiddeleninteracties was bijgewerkt.

- Met betrekking tot de farmacodynamische geneesmiddeleninteracties tussen cytotoxische producten, waaronder irinotecan, en olaparib of flucytosine en het risico op verhoogde hematologische toxiciteit, staat in de EU-richtlijn voor SPC's (september 2009), rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie' dat, met betrekking tot farmacodynamische effecten, waar een mogelijkheid bestaat dat er een klinisch relevant versterkend effect of een schadelijk additief effect bestaat, dit dient te worden vermeld. Daarom dient rubriek 4.5 van de EU-SPC (en dienovereenkomstig de bijsluiter) van irinotecan te worden herzien; er dient een interactie met antineoplastische middelen, waaronder flucytosine als een prodrug van 5-fluorouracil, te worden toegevoegd om aan te geven dat bijwerkingen van irinotecan, zoals myelosuppressie, naar verwachting zullen verergeren door andere antineoplastische middelen met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel.

- Met betrekking tot de geneesmiddeleninteractie met apalutamide en het risico op een belangrijke daling van de irinotecanconcentratie met als gevolg verlies van werkzaamheid door het verhoogde levermetabolisme dat wordt veroorzaakt door apalutamide, een sterke inductor van CYP3A4, wordt in de EU-SPC van irinotecan (rubrieken 4.4 en 4.5) gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-inductor met irinotecan afgeraden. Rubrieken 4.4 en 4.5 van de EU-SPC's (en dienovereenkomstig de bijsluiters) van producten die irinotecan bevatten, dienen te worden herzien om apalutamide aan de lijst van sterke inductors van CYP3A4 toe te voegen.

Daarnaast wordt voorgesteld om in dezelfde rubriek van de SPC (4.5) de tekst van de subrubriek over "gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd" te vereenvoudigen door het gelekoortsvaccin in de afzonderlijke alinea over de levende, verzwakte vaccins te vermelden.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor irinotecan (met uitzondering van liposomale formuleringen) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) irinotecan (met uitzondering van liposomale formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die irinotecan (met uitzondering van liposomale formuleringen) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

#### Overige

Gelijktijdige toediening van irinotecan met een krachtige inhibitor (bijv. ketoconazol) of inductor (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, **apalutamide**) van CYP3A4 kan de metabolisatie van irinotecan wijzigen en moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

- Rubriek 4.5

#### Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

~~Vaccin tegen gele koorts: risico op fatale gegeneraliseerde reactie op het vaccin~~

Sint-janskruid: verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38. In een kleinschalige farmacokinetische studie (n=5), waarin irinotecan 350 mg/m<sup>2</sup> gelijktijdig toegediend werd met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) 900 mg, werd een daling met 42% van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van irinotecan (SN-38), waargenomen. Dientengevolge mag sint-janskruid niet samen met irinotecan toegediend worden.

Levende, verzwakte vaccins (**bijv. gelekoortsvaccin**): risico van systemische, mogelijk fatale reactie op vaccins. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met irinotecan en gedurende 6 maanden na stopzetting van chemotherapie. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.

#### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige toediening van irinotecan met sterke remmers of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4):

Sterke CYP3A4- en/of UGT1A1-inducerende geneesmiddelen: (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, ~~of~~ fenytoïne **of apalutamide**):

#### Overige combinaties

...//...

**Antineoplastische middelen (waaronder flucytosine als een prodrug van 5-fluorouracil)**  
**Bijwerkingen van irinotecan, zoals myelosuppressie, kunnen verergeren door andere antineoplastische middelen met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel.**

### Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

...//...

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

<Productnaam> kan een wisselwerking hebben met een aantal geneesmiddelen en supplementen, waardoor de hoeveelheid geneesmiddel in uw bloed kan toenemen of afnemen. Gebruikt u naast <Productnaam> nog een van de volgende geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst een van de volgende geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

...//...

- Geneesmiddelen die worden gebruikt om kanker te behandelen (regorafenib, crizotinib, ~~en~~ idelalisib en apalutamide).

**Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend als u al chemotherapie (en bestraling) krijgt of kort geleden heeft gehad.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	13 mei 2021