

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for irinotekan (unntatt liposomale formuleringer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det er i løpet av den treårige rapporteringsperioden for denne PSUSA-proseduren dukket opp signaler på legemiddelinteraksjoner med irinotekan etter at den franske oversikten på legemiddelinteraksjoner ble oppdatert.

- Vedrørende farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner mellom cytotoxiske legemidler, inkludert irinotekan, og olaparib eller flucytosin og risiko for økt hematologisk toksisitet står det følgende i EUs veiledning for preparatomtaler (A Guideline on Summary of Product Characteristics, september 2009), pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon: «med hensyn til farmakodynamiske effekter, hvor det er mulighet for klinisk relevant potensiering eller en skadelig additiv effekt, skal dette oppgis». Derfor bør pkt. 4.5 i preparatomtalen (og tilsvarende i pakningsvedlegg) til irinotekan i EU oppdateres. Interaksjon med antineoplastiske legemidler, inkludert flucytosin som prodrug for 5-fluoruracil bør legges til. Dette er for å informere at bivirkninger til irinotekan, for eksempel myelosuppresjon, forventes å bli forverret med andre antineoplastiske legemidler som har en lignende bivirkningsprofil.

- Vedrørende legemiddelinteraksjoner med apalutamid og risiko for betydelig reduksjon i irinotekankonsentrasjon, og påfølgende tap av effekt på grunn av økt levermetabolisme forårsaket av apalutamid som er en sterk CYP3A4- induktor. I preparatomtalen til irinotekan i EU (pkt. 4.4 og 4.5) anbefales det ikke samtidig bruk av en sterk CYP3A4- induktor sammen med irinotekan. Pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen (og tilsvarende i pakningsvedlegg) til legemidler i EU med irinotekan bør oppdateres med henblikk på å tilføye apalutamid i listen over sterke CYP3A4- induktorer.

I tillegg foreslås det å forenkle ordlyden i samme punkt i preparatomtalen (4.5) i delen om at samtidig bruk er kontraindisert, ved å nevne gulfebervaksinen i det separate avsnittet om levende, svekkede vaksiner.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for irinotekan (unntatt liposomale formuleringer) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder irinotekan (unntatt liposomale formuleringer) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder irinotekan (unntatt liposomale formuleringer) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

## Preparatomtale

- Pkt. 4.4

### Annet

Samtidig administrering av irinotekan med en sterk CYP3A4 -hemmer (f.eks. ketoconazol) eller -induktor (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, **apalutamid**) kan endre metabolismen av irinotekan og skal unngås (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.5

### **Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3)**

~~Gulfebervaksine: Risiko for fatal generalisert reaksjon på vaksiner~~

Johannesurt: Reduksjon av den aktive metabolitten av irinotekan, SN-38, i plasmanivå. I en liten farmakokinetisk studie (n=5) der irinotekan 350 mg/m<sup>2</sup> ble administrert samtidig med 900 mg johannesurt (*Hypericum perforatum*), ble det observert en 42 % reduksjon i plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten av irinotekan, SN-38. Derfor skal johannesurt ikke administreres samtidig med irinotekan.

Levende, svekkede vaksiner (**f.eks. gulfebervaksine**): Risiko for generalisert reaksjon på vaksiner, muligens dødelig. Samtidig bruk er kontraindisert under behandling med irinotekan og i 6 måneder etter seponering av kjemoterapi. Drepte eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan være nedsatt.

### **Samtidig bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.4)**

Samtidig administrering av irinotekan med en sterk cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) -hemmer eller -induktor kan endre metabolismen av irinotekan og bør unngås (se pkt. 4.4):

Sterke CYP3A4- og/eller UGT1A1- induserende legemidler: (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~eller~~ fenytoin **eller apalutamid**):

### **Annen kombinasjon**

...//...

**Antineoplastiske legemidler (inkludert flucytosin som prodrug for 5-fluoruracil)**  
**Bivirkninger av irinotekan, for eksempel myelosuppresjon, kan bli forverret av andre antineoplastiske legemidler som har en lignende bivirkningsprofil.**

## Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker <Produktnavn>

...//...

## **Andre legemidler og <Produktnavn>**

<Produktnavn> kan interagere med flere legemidler og kosttilskudd og enten øke eller redusere mengden legemiddel i blodet ditt. Snakk med lege eller apotek hvis du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke noe av følgende:

...//...

- Legemidler som brukes til å behandle kreft (regorafenib, krizotinib, og idelalisib **og apalutamid**)

**Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt <Produktnavn> hvis du allerede er eller nylig har vært i behandling med kjemoterapi (og strålebehandling).**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	15. mars 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	13. mai 2021