

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för irinotekan (förutom liposomala beredningsformer) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under det 3-åriga rapporteringsintervall som denna PSUSA-procedur omfattar har signaler på läkemedelsinteraktioner med irinotekan framkommit efter att den franska listan över läkemedelsinteraktioner har uppdaterats.

- Med avseende på farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner mellan cytotoxiska läkemedel, inklusive irinotekan, och olaparib eller flucytosin, och risken för ökad hematologisk toxicitet, står det i EU:s riktlinjer för produktresuméer (september 2009), avsnitt 4.5 "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction", att om det, med avseende på farmakodynamiska effekter, finns en risk för kliniskt relevant potentiering eller en skadlig additiv effekt, så ska detta anges. Därför bör avsnitt 4.5 i den europeiska produktresumén (samt bipacksedeln) för irinotekan revideras, med tillägg av en interaktion med antineoplastiska läkemedel, inklusive flucytosin som en prodrug till 5-fluorouracil, för att informera om att andra antineoplastiska läkemedel med liknande biverkningsprofil kan förväntas förvärra biverkningarna av irinotekan, till exempel myelosuppression.

- Med avseende på läkemedelsinteraktioner med apalutamid och risken för en betydande minskning av koncentrationen av irinotekan och efterföljande effektförlust på grund av ökad hepatisk metabolism orsakad av apalutamid, en potent CYP3A4-inducerare, rekommenderas inte samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare och irinotekan i den europeiska produktresumén för irinotekan (avsnitt 4.4 och 4.5). Avsnitt 4.4 och 4.5 i den europeiska produktresumén (samt bipacksedeln) för läkemedel som innehåller irinotekan bör revideras för att lägga till apalutamid i listan över potenta CYP3A4-inducerare.

I samma avsnitt i produktresumén (4.5) föreslås dessutom att formuleringen i underavsnittet gällande kontraindicerad samtidig användning förenklas, genom att vaccin mot gula febern anges i det särskilda stycket om levande försvagade vacciner.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för irinotekan (förutom liposomala beredningsformer) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller irinotekan (förutom liposomala beredningsformer) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller irinotekan (förutom liposomala beredningsformer) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)

## Produktresumé

- Avsnitt 4.4

### Övrigt

Samtidig administrering av irinotekan och en potent hämmare (t.ex. ketokonazol) eller inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, **apalutamid**) av CYP3A4 kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.5

### **Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)**

~~Vaccin mot gula febern: risk för dödlig generaliserad reaktion mot vacciner.~~

Johannesört: Minskning av plasmanivåer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n = 5), i vilken 350 mg/m<sup>2</sup> administrerades samtidigt med 900 mg johannesört (*Hypericum perforatum*), sågs en 42-procentig minskning i plasmakoncentrationer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. Därmed bör johannesört inte administreras tillsammans med irinotekan.

Levande försvagade vacciner (**till exempel vaccin mot gula febern**): risk för generaliserad reaktion mot vacciner, möjligen dödlig. Samtidig användning är kontraindicerad under behandling med irinotekan och i ytterligare 6 månader efter behandlingens slut. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges, men responsen på dessa vacciner kan bli försvagad.

### **Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)**

Samtidig behandling med irinotekan och potenta hämmare eller inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan ändra irinotekans metabolism och bör undvikas (se avsnitt 4.4.):

Potenta CYP3A4- och/eller UGT1A1-inducerare: (t ex rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, ~~eller~~ fenytoin **eller apalutamid**):

### **Andra kombinationer**

...//...

**Antineoplastiska läkemedel (flucytosin som en prodrug till 5-fluorouracil)**  
**Biverkningar av irinotekan, till exempel myelosuppression, kan förvärras av andra antineoplastiska läkemedel som har en liknande biverkningsprofil.**

## Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du använder <läkemedlets namn>

...//...

Andra läkemedel och <läkemedlets namn>

<Läkemedlets namn> kan ha interaktioner med en rad olika läkemedel och kosttillskott som antingen kan höja eller sänka läkemedelshalten i blodet. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta följande:

...//...

- cancerläkemedel (regorafenib, krizotinib, ~~øeh~~idelalisib **och apalutamid**)

**Innan du får <läkemedlets namn>, tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får <läkemedlets namn> om du redan får eller nyligen har fått kemoterapi (eller strålbehandling).**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 mars 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	13 maj 2021