

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Chlorowodorek irynotekanu — zalecenie zmniejszenia dawki początkowej w celu zmniejszenia ryzyka biegunki i neutropenii indukowanej irynotekanem u pacjentów z wariantem UGT1A1 *28 i *6

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych, pragną przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- **Irynotekan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u pacjentów z: rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których doszło do nawrotu lub progresji po zastosowaniu 5-fluorouracylu (5-FU); wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy; niedrobnokomórkowym rakiem płuca; drobnokomórkowym rakiem płuca; rakiem szyjki macicy; rakiem jajnika; nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem żołądka; oraz rakiem przełyku. Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR ang. epidermal growth factor receptor), typu dzikiego KRAS, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan.**
- **Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 (np. homozygotyczną dla wariantów UGT1A1*28 lub *6, takich jak zespół Gilberta) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekanem, a ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki.**
- **Chociaż nie ustalono dokładnie, w jakim stopniu dawka początkowa powinna zostać zmniejszona, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zwłaszcza u tych, którym podawane są dawki >180 mg/m² lub u pacjentów szczególnie wrażliwych. Należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne dotyczące zaleceń dawkowania w tej populacji pacjentów.**
- **Kolejne dawki mogą być zwiększone w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.**
- **Genotypowanie UGT1A1 może być stosowane do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki, jednak przydatność kliniczna genotypowania przed leczeniem jest niepewna, ponieważ polimorfizm UGT1A1 nie odpowiada za wszystkie działania toksyczne obserwowane podczas leczenia irynotekanem.**
- **Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej dezaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 jest wysoce polimorficzny,**

co powoduje zmienność metaboliczną u poszczególnych osób. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te, jak również inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu.

- **Homozygota allelu UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji Europy, Afryki, Bliskiego Wschodu i łatynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji z Azji Wschodniej częstość występowania *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% w przypadku *6/*28 i 2-6% w przypadku *6/*6. W populacji z Azji Środkowej i Południowej częstość występowania *28/*28 wynosi około 17%, 4% w przypadku *6/*28 i 0,2% w przypadku *6/*6.**

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Irynotekan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, u których doszło do nawrotu lub progresji po zastosowaniu 5-fluorouracylu (5-FU); wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy; niedrobnokomórkowym rakiem płuca; drobnokomórkowym rakiem płuca; rakiem szyjki macicy; rakiem jajnika; nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem żołądka; oraz rakiem przełyku. Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), typu dzikiego KRAS, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan.

Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej dezaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 jest wysoce polimorficzny, co powoduje zmienność metaboliczną u poszczególnych osób. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te, jak również inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu. Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 (np. homozygotyczną dla wariantów UGT1A1*28 lub *6, takich jak zespół Gilberta) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekaniem, a ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki.

Homozygota allelu UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji Europy, Afryki, Bliskiego Wschodu i łatynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji z Azji Wschodniej częstość występowania *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% w przypadku *6/*28 i 2-6% w przypadku *6/*6. W populacji z Azji Środkowej i Południowej częstość występowania *28/*28 wynosi około 17%, 4% w przypadku *6/*28 i 0,2% w przypadku *6/*6.

W 2020 r. analiza¹ wszystkich badań dotyczących ryzyka neutropenii i biegunki związanych ze stosowaniem irynotekanu u pacjentów z wariantami UGT1A1*28 i UGT1A1*6 wykazała, że u nosicieli UGT1A1*28 największą wielkość efektu zaobserwowano u pacjentów homozygotycznych: 4 z 5 metaanaliz wykazały 2- do 4-krotne zwiększenie ryzyka neutropenii stopnia ≥ 3 w porównaniu z pacjentami typu dzikiego.

W 3 metaanalizach dotyczących UGT1A1*6 stwierdzono podobne zwiększenie ryzyka neutropenii.

W przypadku UGT1A1*28 zaobserwowano 2 do 6 razy większe ryzyko biegunki stopnia ≥ 3 w 4 z 5 metaanaliz, a wielkość efektu wydawała się być większa u pacjentów przyjmujących średnie lub wyższe dawki irynotekanu. W 3 metaanalizach opisujących UGT1A1*6 i ciężką biegunkę, homozygoty miały 3- do 4-krotne zwiększenie ryzyka w porównaniu z pacjentami z typu dzikiego.

W celu zmniejszenia ryzyka biegunki i neutropenii indukowanej przez irynotekan u pacjentów z wariantem UGT1A1*28 i *6, chociaż nie ustalono dokładnie, w jakim stopniu dawka

początkowa powinna zostać zmniejszona, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zwłaszcza u tych, którym podawane są dawki >180 mg/m² lub u pacjentów szczególnie wrażliwych. Należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne dotyczące zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów. Kolejne dawki mogą być zwiększone w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Genotypowanie UGT1A1 może być stosowane do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki, jednak przydatność kliniczna genotypowania przed leczeniem jest niepewna, ponieważ polimorfizm UGT1A1 nie odpowiada za wszystkie działania toksyczne obserwowane podczas leczenia irynotekaniem.

Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe informacje:

W punkcie 4.4 dodano następujący tekst:

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, np. pacjenci z zespołem Gilberta (np. z homozygotycznymi wariantami UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekaniem, a ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki irynotekanu.

Chociaż nie ustalono dokładnie, w jakim stopniu dawka początkowa powinna zostać zmniejszona, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zwłaszcza u tych, którym podawane są dawki >180 mg/m² lub u pacjentów szczególnie wrażliwych. Należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne dotyczące zaleceń dawkowania w tej populacji pacjentów. Kolejne dawki mogą być zwiększone w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Genotypowanie UGT1A1 może być stosowane do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki, jednak przydatność kliniczna genotypowania przed leczeniem jest niepewna, ponieważ polimorfizm UGT1A1 nie odpowiada za wszystkie działania toksyczne obserwowane podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 5.2).

W punkcie 5.2 dodano następujący tekst:

Pacjenci z obniżoną aktywnością UGT1A1:

Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej dezaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 jest wysoce polimorficzny, co powoduje zmienność metaboliczną u poszczególnych osób. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te, jak również inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Gilberta oraz Criglera-Najjara) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu. Pacjenci słabo metabolizujący UGT1A1 (np. z homozygotycznym wariantem UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak neutropenia i biegunka po podaniu irynotekanu, w wyniku akumulacji SN-38. Według danych z kilku metaanaliz, ryzyko jest większe u pacjentów otrzymujących irynotekan w dawce > 180 mg/m² (patrz punkt 4.4).

W celu identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej neutropenii i biegunki można zastosować genotypowanie UGT1A1. Homozygota allelu UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji Europy, Afryki, Bliskiego Wschodu i łacińskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji z Azji Wschodniej częstość

występowania *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% w przypadku *6/*28 i 2-6% w przypadku *6/*6. W populacji z Azji Środkowej i Południowej częstość występowania *28/*28 wynosi około 17%, 4% w przypadku *6/*28 i 0,2% w przypadku *6/*6.

Wyniki badań i metaanaliz oceniających wyniki skuteczności dla genotypu UGT1A1 bez modyfikacji dawki początkowej irynotekanu miały sprzeczne wyniki. Dlatego też nie jest możliwe wyciągnięcie żadnych ostatecznych wniosków dotyczących wpływu zmniejszonej dawki początkowej irynotekanu na skuteczność u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1.

Poprzednia Charakterystyka Produktu Leczniczego dotyczyła zwiększonego ryzyka wystąpienia neutropenii indukowanej irynotekaniem u pacjentów z wariantem UGT1A1 *28, natomiast stwierdzono, że związek między genotypem UGT1A1 a występowaniem biegunki indukowanej irynotekaniem nie został ustalony.

Niniejszy komunikat DHPC (ang. Direct Healthcare Professional Communication) jest rozpowszechniany w celu poinformowania o ryzyku neutropenii indukowanej irynotekaniem również u pacjentów z wariantem UGT1A1*6 oraz o ryzyku biegunki u pacjentów z wariantem zarówno UGT1A1 *6 jak i *28.

Podaje on również informacje, jak zminimalizować te zagrożenia (tj. rozważając zmniejszenie dawki irynotekanu i rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu zidentyfikowania pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki).

Nie rozpowszechniano żadnych wcześniejszych komunikatów DHPC związanych z tematem tego zagadnienia dotyczącego bezpieczeństwa.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających chlorowoderek irynotekanu, zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem :

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

i (lub) do przedstawiciela podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Nazwa produktu leczniczego, moc, postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Irinotecan Accord, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa

		<u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.: + 48 22 577 28 00 e-mail: poland@accord-healthcare.com
Irinotecan Kabi, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.: + 48 22 345 67 33 faks: + 48 22 345 67 87 e-mail: 24h.polska@fresenius-kabi.com
Campto, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER POLSKA Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 16B 02-092 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.: +48 22 335 63 26 faks: 00800112-4454 e-mail: POL.AEReporting@pfizer.com
Irinotecan Sun, 1,5mg/ml, roztwór do infuzji	Sun Pharmaceutical Industries Europe BV	Sun Pharmaceutical Industries Europe BV Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.:+48 22 642 07 75 jolanta.pawlowska@sunpharma.com

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

Piśmiennictwo

¹⁾ Hulshof EC, Deenan MJ, Guchelaar H-J, et al. Pre- therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: ready for prime time. Eur J Cancer 2020;141:9-20.

z upoważnienia Prezesa

Maja Nizio

naczelnik