

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

**Irinotekaanihydrokloridi – suurentunut ripulin ja neutropenian riski potilailla, joilla UGT1A1-entsyymin aktiivisuus on vähentynyt**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa sovitun mukaisesti, alla lueteltujen myyntiluvan haltijoiden edustajat haluavat tiedottaa seuraavaa:

**Yhteenveto**

- **Hitailta UGT1A1-metaboloijilla, kuten Gilbertin oireyhtymää (esim. homotsygoottinen varianttien UGT1A1\*28 tai UGT1A1\*6 suhteen) sairastavilla potilailla, on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski irinotekaanihoidon jälkeen. Tämä riski kasvaa irinotekaaniin annosmäärän mukaan.**
- **Vaikka tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä, irinotekaaniin aloitusannoksen pienentämistä tulee harkita hitailla UGT1A1-metaboloijilla, erityisesti potilailla, joille annettavat annokset ovat > 180 mg/m<sup>2</sup> tai joilla on heikentynyt terveydentila. Tässä potilasryhmässä on huomioitava soveltuvien hoitosuosituksen annossuositukset.**
- **Aloitusannosta seuraavia annoksia voidaan suurentaa sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon.**
- **UGT1A1-genotyyppitystä voidaan käyttää niiden potilaiden tunnistamiseen, joilla on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski. Ennen hoitoa tehtävän genotyyppityksen kliinisestä hyödystä ei kuitenkaan ole varmuutta, koska UGT1A1-geenin polymorfia ei selitä kaikkea irinotekaanihoidosta aiheutuvaa toksisuutta.**

**Taustatietoa**

Irinotekaani on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- 5-fluorourasiiliin ja foliinihappoon yhdistettynä potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen
- ainoana lääkkeenä potilaille, joilla 5-fluorourasiilia sisältävä lääkitys ei ole tuottanut tulosta.

Irinotekaaniin ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävän KRAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen syöpään tai kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut.

Irinotekaania käytetään yhdessä 5-fluorourasiiliin, foliinihapon ja bevasitsumabin kanssa ensilinjan hoitona metastasoituneessa paksusuoli- tai peräsuolikarsinoomassa.

Irinotekaania käytetään yhdessä kapesitabiinin kanssa (tähän saatetaan yhdistää myös bevasitsumabi) ensilinjan hoitona metastasoituneessa kolorektaalisyövässä.

Irinotekaanin suositeltu annos monoterapiassa on 350 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Yhdistelmähoidossa irinotekaanin suositeltu annos on 180 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona kahden viikon välein.

Uridiiniidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua metaboliakyvyssä. UGT1A1-geenin tunnetuimmat variantit ovat UGT1A1\*28 ja UGT1A1\*6. Näihin variantteihin ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Gilbertin ja Crigler-Najjarin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus. Hitailta UGT1A1-metaboloijilla on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski irinotekaanihoidon jälkeen SN-38:n kertymisen seurauksena.

Vuonna 2020 tehdyn analyysin<sup>1</sup> mukaan, UGT1A1\*28 variantin suhteen homotsygoottisilla potilailla oli 2-4 kertaa suurempi riski vähintään asteen 3 neutropenialle verrattuna heterotsygootteihin ja villityypin potilaisiin. Neutropeniariski oli vastaavasti suurentunut UGT1A1\*6 varianttiin liittyen. UGT1A1\*28 variantteihin liittyi 2–6-kertainen riski vähintään asteen 3 ripulista, erityisesti keski suurten tai tätä suurempien irinotekaaniannostosten yhteydessä. UGT1A1\*6 variantin suhteen homotsygoottisilla potilailla vaikean ripulin riski oli 3-4-kertainen verrattuna heterotsygootteihin ja villin tyyppin potilaisiin.

UGT1A1\*28-alleelin suhteen homotsygoottisuuden esiintyvyys on 8–20 % Euroopan, Afrikan, Latinalaisen Amerikan ja Lähi-idän väestöllä. Variantin UGT1A1\*6 esiintyvyys on lähes olematon näissä ihmisryhmissä. Itä-Aasian väestössä \*28/\*28:n esiintyvyys on noin 1–4 %, \*6/\*28:n 3–8 % ja \*6/\*6:n 2–6 %. Keski- ja Etelä-Aasian väestössä \*28/\*28:n esiintyvyys on noin 17 %, \*6/\*28:n 4 % ja \*6/\*6:n 0,2 %.

**Tiedot päivitetään valmisteyhteenvetoon (kohta 4.4 ja 5.2) ja pakkausselosteeseen (kohta 2).**

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista irinotekaanihydrokloridia sisältävien lääkkeiden käyttöön liittyvistä epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle.

### **Vastuutahojen yhteystiedot**

<b>Lääkevalmisteen nimi, vahvuus, lääkekuoto</b>	<b>Myyntiluvan haltija</b>	<b>Yhteystiedot</b>
Irinotecan Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Accord Healthcare B.V.	Accord Healthcare Oy Oksasenkatu 10 A 6 00100 Helsinki Finland  <u>Haittavaikutuksista ilmoittaminen:</u> sähköposti: <a href="mailto:finland@accord-healthcare.com">finland@accord-healthcare.com</a> , puh: 010 2314 180,

		www.accord-healthcare.fi
Irinotecan medac 20 mg/ml, Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	medac GmbH	medac GmbH Jorvas Hitech Center Hirsalantie 11 02420 Jorvas Finland  <u>Haittavaikutuksista ilmoittaminen:</u> sähköposti: pv@medac.fi puh: 010 420 4001

Tiedote on laadittu yhteistyössä Fimean ja edellä mainittujen vastuutahojen edustajien kanssa.

### Kirjallisuus

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.