

## Information till hälsovårdspersonal

### Irinotekanhydroklorid – ökad risk för diarré och neutropeni hos patienterna med reducerad UGT1A1-aktivitet

Bästa hälsovårdspersonal,

i samråd med Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea), vill representanterna för innehavaren/innehavarna av godkännandet för försäljning som anges nedan informera om följande:

#### Sammanfattning

- Patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare, såsom patienter med Gilberts syndrom (t.ex. homozygota för UGT1A1\*28- eller UGT1A1\*6-varianterna) löper ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan. Denna risk ökar med dosnivån av irinotekan.
- Även om ingen exakt dosreduktion av startdosen har fastställts, bör man beakta att reducera startdosen av irinotekan för patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare, särskilt patienter som behandlas med doser > 180 mg/m<sup>2</sup> eller sköra patienter. Relevanta kliniska riktlinjer om doseringsrekommendationer för denna patientpopulation bör beaktas.
- Efterföljande doser kan ökas, beroende på hur den enskilda patienten tolererar behandlingen.
- UGT1A1-genotypning kan användas för att identifiera patienter med ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré, men den kliniska nyttan av genotypning före behandling är osäker, eftersom UGT1A1-polymorfism inte står för all toxicitet som observerats med irinotekanbehandling.

#### Bakgrundsinformation

Irinotekan är avsett för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer:

- o i kombination med 5-fluorouracil och folinsyra till patienter som inte tidigare fått kemoterapi för avancerad sjukdom.
- o som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim.

Irinotekan i kombination med cetuximab är avsett för behandling av patienter med KRAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer, som uttrycker epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och inte fått tidigare behandling mot metastaserande sjukdom eller efter sviktande irinotekaninnehållande cytotoxisk behandling.

Irinotekan i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är avsett som primär behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Irinotekan i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är avsett som primär behandling till patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Vid monoterapi är den rekommenderade dosen av irinotekan 350 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion var tredje vecka. Vid kombinationsbehandling är den rekommenderade dosen av irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup> varannan vecka.

Uridindifosfatglukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) deltar i den metabola inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan, till inaktiv SN-38-glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är starkt polymorf, vilket leder till att olika individer har olika metabol kapacitet. De mest välkarakteriserade genetiska UGT1A1-varianterna är UGT1A1\*28 och UGT1A1\*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1-uttryck (såsom Gilberts syndrom och Crigler-Najjar) är associerade med reducerad aktivitet av detta enzym. Patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare löper ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré efter administrering av irinotekan, som en följd av SN-38-ackumulering.

En nylig analys<sup>1</sup> (2020) visade en 2- till 4-faldigt ökad risk för neutropeni av grad  $\geq 3$  hos patienter som är homozygota för UGT1A1\*28 jämfört med heterozygota och vildtyp patienter. En liknande ökad risk för neutropeni observerades i samband med UGT1A1\*6. För UGT1A1\*28 observerades en 2- till 6-faldigt ökad risk för diarré av grad  $\geq 3$  och effektens storlek tycks vara större hos patienter som fick medelhöga eller höga doser av irinotekan. Patienter homozygota för UGT1A1\*6 hade 3- till 4-faldigt högre risk för svår diarré jämfört med heterozygota och vildtyp patienter.

Homozygot UGT1A1\*28 förekommer med en frekvens på 8-20 % hos populationerna i Europa, Afrika, Mellanöstern och Latinamerika. Variant UGT1A1\*6 saknas nästan helt hos dessa populationer. Hos populationen från Östasien är frekvensen av \*28/\*28 cirka 1-4 %, 3-8 % för \*6/\*28 och 2-6 % för \*6/\*6. Hos populationen från Central- och Sydasiern är frekvensen av \*28/\*28 cirka 17 %, 4 % för \*6/\*28 och 0,2 % för \*6/\*6.

**Informationen kommer att uppdateras i produktresumén (avsnitt 4.4 och 5.2) och bipacksedeln (avsnitt 2).**

### Rapporterings av biverkningar

Hälsovårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning associerad med användningen av läkemedel som innehåller irinotekanhydroklorid via det nationella rapporteringssystemet:

Webplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea,

Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

Du kan också rapportera biverkningar direkt till innehavaren av godkännande för försäljning.

### Företagets kontaktinformation

Läkemedlets namn, styrka, läkemedelsform	Ansvarig part	Kontaktinformation
Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning	Accord Healthcare B.V.	Accord Healthcare Oy Oksasenkatu 10 A 6 00100 Helsinki Finland

		<u>Rapportering av biverkningar:</u> e-post: finland@accord-healthcare.com, telefon: 010 2314 180, www.accord-healthcare.fi
Irinotecan medac 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning	medac GmbH	medac GmbH Jorvas Hitech Center Hirsalantie 11 02420 Jorvas Finland www.medac.fi  <u>Rapportering av biverkningar:</u> e-post: pv@medac.fi telefon: 010 420 4001

Detta brev har tagits fram tillsammans med representanter för Fimea och ovan angivna ansvariga parter.

**Referenser:**

- 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.