

14.04.2022.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o neželjenim učincima lijekova koji sadrže irinotekanklorid trihidrat u bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), nositelji odobrenja Teva B.V., Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. i Fresenius Kabi d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

### **Sažetak**

- **Bolesnici koji su slabi metabolizatori za uridin difosfat glukuronoziltransferazu 1A1 (UGT1A1) pod povećanim su rizikom od razvoja teške neutropenije i dijareje nakon terapije lijekovima koji sadrže djelatnu tvar irinotekanklorid trihidrat (primjerice bolesnici koji su homozigotni nosioci varijante gena *UGT1A1*\*28 ili \*6, što je slučaj u Gilbertovom sindromu). Rizik se povećava s porastom doze irinotekana.**
- **U bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1 potrebno je razmotriti smanjenu početnu dozu lijekova koji sadrže irinotekanklorid trihidrat, osobito u onih kojima je primijenjena doza veća od 180 mg/m<sup>2</sup> ili u bolesnika narušenog zdravlja.**
- **Naredne doze mogu se povećati ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na terapiju.**
- **Genotipizacija *UGT1A1* može biti od koristi kod identifikacije bolesnika s povećanim rizikom od razvoja teške neutropenije i dijareje. Međutim, klinička korisnost genotipizacije prije početka liječenja nije potvrđena s obzirom na to da svi neželjeni učinci terapije irinotekanom nisu nužno posljedica *UGT1A1* polimorfizma.**

### **Dodatne informacije**

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar irinotekanklorid trihidrat indicirani su za liječenje bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Kad se irinotekanklorid trihidrat primjenjuje u monoterapiji, preporučena doza je 350 mg/m<sup>2</sup>, uz interval doziranja svaka tri tjedna. Kad se irinotekanklorid trihidrat primjenjuje u kombiniranoj terapiji, preporučena doza je 180 mg/m<sup>2</sup>, uz interval doziranja svaka dva tjedna.

Općenito, irinotekan je prolijek koji karboksilesteraza metabolizira u jetri i krvi u aktivni metabolit SN-38. U jetri i probavnom sustavu enzim UGT1A1 dalje metabolizira SN-38 u sekundarni inaktivni metabolit SN-38 glukuronid, koji se izlučuje u žuč i urin.

Bolesnici koji su slabi metabolizatori za UGT1A1 nakon terapije lijekovima koji sadrže djelatnu tvar irinotekan pod većim su rizikom od razvoja teške neutropenije i dijareje. Rizik se povećava s porastom doze irinotekana.

U bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1 potrebno je razmotriti smanjenu početnu dozu lijekova koji sadrže irinotekan, osobito u onih kojima je primijenjena doza veća od 180 mg/m<sup>2</sup> ili u bolesnika narušenog zdravlja. Iako precizno smanjivanje doze na početku liječenja nije ustanovljeno, u te populacije bolesnika treba uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice za preporuku doziranja. Naredne doze mogu se povećati ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na liječenje.



Gore navedene izmjene bit će unesene u dijelove 4.4 i 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka te dio 2. upute o lijeku za sve gotove lijekove koji sadrže djelatnu tvar irinotekan (izuzev liposomalne formulacije).

### ***Poziv na prijavljivanje nuspojava***

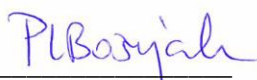
Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

### ***Kontakt podaci nositelja odobrenja***

<b>Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH</b>	<b>Naziv lijeka</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon/fax</b>
Pliva Hrvatska d.o.o. (u ime Teva B.V., Nizozemska) 	Irinotesin 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	<a href="mailto:Safety.Croatia@tevapharm.com">Safety.Croatia@tevapharm.com</a>	Tel: 01/ 372 0000 Fax: 01/ 3720 111
PharmaS d.o.o. (u ime Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Poljska) <b>PharmaS</b>	Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	<a href="mailto:pharmacovigilance@pharmas.hr">pharmacovigilance@pharmas.hr</a>	Tel: 01/5509 375 Fax: 01/6285 222
Fresenius Kabi d.o.o. 	Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	<a href="mailto:kety@pharmakos.hr">kety@pharmakos.hr</a>	Tel: 01/ 2333 242 Fax: 01/2333 248

S poštovanjem,



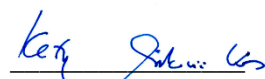
Petra Lazarić Bošnjak, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Teva B.V.



Maša Mihalić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.



mr.sc. Kety Mirković Kos, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Fresenius Kabi d.o.o.