

18.11.2021

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

**Важлива інформація щодо безпеки застосування ІРИНОТЕКАН МЕДАК (іринотекану гідрохлорид): Лікарська токсичність у пацієнтів зі зниженою активністю UGT1A1**

Шановний медичний працівник!

Компанія ТОВ Медак Україна, що представляє інтереси компанії Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ, Німеччина за погодженням з Державним експертним центром МОЗ України, повідомляємо про наступне:

### Короткий виклад

- **Пацієнти, які є повільними метаболізаторами UGT1A1, мають підвищений ризик розвитку тяжкої нейтропенії та діареї. Цей ризик підвищується з рівнем дози іринотекану.**
- **Для пацієнтів, які є повільними метаболізаторами UGT1A1, особливо пацієнтів, яким даються дози >180 мг/м<sup>2</sup>, або в ослабленому стані слід розглянути зменшення початкової дози.**
- **Наступні дози можна збільшувати, виходячи з індивідуальної переносимості пацієнта.**
- **Генотипування UGT1A1 може використовуватися для визначення пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку тяжкої нейтропенії та діареї.**

### Довідкова інформація щодо проблеми безпеки

Іринотекан медак показаний для лікування пацієнтів з поширеним/метастатичним колоректальним раком в якості монотерапії, або у складі комбінованої терапії.

В якості монотерапії рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м<sup>2</sup> кожні три тижні. У складі комбінованої терапії рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м<sup>2</sup> кожні 2 тижні.

Іринотекан медак – це лікарський засіб, який активується під дією карбоксилестерази у печінці і крові до сполуки SN38, яка у свою чергу глюкуронідується у печінці і кишечнику до SN-38-глюкуроніду (SN38-G) уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазою 1A1 (UGT1A1). UGT1A1 є основним ферментом, що відповідає за інактивацію SN38.

Ген UGT1A1 характеризується високим поліморфізмом, в результаті чого існують різноманітні варіанти інтенсивності метаболізму серед людей. UGT1A1\*1 – це дикий тип, пов'язаний з нормальною ферментною активністю. Найкраще охарактеризовані генетичні варіанти UGT1A1 – це UGT1A1\*28 і UGT1A1\*6. Гомозиготний UGT1A1\*28 зустрічається з частотою 8-20% у популяціях Європи, Африки, Близького Сходу та Латинської Америки. Варіант UGT1A1\*6 майже не зустрічається у цих груп населення. У населення Східної Азії частота \*28/\*28 складає близько 1-4%, 3-8% для \*6/\*28 і 2-6% для \*6/\*6. У населення Центральної і Південної Азії, частота \*28/\*28 складає приблизно 17%, 4% для \*6/\*28 і 0.2% для \*6/\*6. Ці варіанти та інші вроджені вади в експресії UGT1A1 (такі як синдром Жильбера і Криглера-Найяра) пов'язані зі зниженою активністю цього фермента.

Пацієнти, які є повільними метаболізаторами UGT1A1, мають підвищений ризик розвитку тяжкої нейтропенії та діареї після лікування іринотеканом. Цей ризик підвищується з рівнем дози іринотекану.

Хоча точне зменшення початкової дози не було встановлене, можливість зменшення початкової дози слід розглянути для пацієнтів, які є повільними метаболізаторами UGT1A1, особливо пацієнтів, яким застосовуються дози >180 мг/м<sup>2</sup>, або пацієнтів в ослабленому стані.

Слід звернути увагу на затверджені клінічні протоколи щодо рекомендованих доз для цієї категорії пацієнтів.

Наступні дози можна збільшувати, виходячи з індивідуальної переносимості пацієнтом лікування.

Для пацієнтів, яким для лікування застосовується дози  $>180$  мг/м<sup>2</sup>, або пацієнтів в ослабленому стані, можна використовувати генотипування UGT1A1, для визначення осіб, які мають підвищений ризик розвитку тяжкої нейтропенії і діареї. Однак клінічна цінність генотипування перед лікуванням є невизначеною, оскільки поліморфізм UGT1A1 не пояснює всю токсичність, яка спостерігається при терапії іринотеканом.

Розділ «Особливості застосування» і розділ «Фармакокінетика» Інструкції для медичного застосування (ІМЗ) будуть оновлені відповідним чином.

Співвідношення користь/ризик лікарського засобу Іринотекан медак залишається позитивним.

### **Інформація щодо інформування про побічні реакції:**

Просимо повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату Іринотекан медак (Іринотекану гідрохлорид) до відділу фармаконагляду та реєстрації лікарських засобів ТОВ «Медак Україна» електронною поштою на адресу: [info@medac.ua](mailto:info@medac.ua).

Також про підозрювані побічні реакції слід повідомляти відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за №1649/29779 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Контактний центр компанії**

Контактні дані представництва Заявника в Україні

ТОВ «Медак Україна»

08162, Україна, смт. Чабани

вул. Машинобудівників, 1

+38 044 499 37 55

[info@medac.ua](mailto:info@medac.ua)

З повагою,

Бакун Анна Олександрівна

Контактна особа відповідальна за фармконагляд

ТОВ «Медак Україна»

[a.bakun@medac.ua](mailto:a.bakun@medac.ua)