



21.12.2021

Wichtige Information zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln (Wirkstoff: Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O):

Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von irinotecanhaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- Eine UGT1A1-Genotypisierung kann hilfreich sein, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenien und Durchfälle zu identifizieren.
- Patienten, die langsame UGT1A1-Metabolisierer sind (z.B. homozygot für UGT1A1*28- oder *6-Varianten, wie beim Gilbert-Syndrom), haben nach einer Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Durchfall. Dieses Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan.
- Eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis sollte bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m² verabreicht werden, oder die geschwächt sind.
- Bei guter Verträglichkeit können nachfolgende Dosen erhöht werden.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Irinotecanhaltige Arzneimittel sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem kolorektalem Karzinom, entweder als Monotherapie oder in Kombination.

Die empfohlene Dosis Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O für die Monotherapie beträgt 350 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen. Die empfohlene Dosis Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O in der Kombinationstherapie beträgt 180 mg/m² Körperoberfläche alle zwei Wochen.

Irinotecan ist ein Prodrug, das durch Carboxylesterasen in Leber und Blut zu SN-38 aktiviert wird, welches wiederum in Leber und Darm durch UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)

zu SN-38-Glucuronid (SN-38G) glucuronidiert wird. UGT1A1 ist das Hauptenzym für die Deaktivierung von SN-38.

Patienten, die langsame UGT1A1-Metabolisierer sind, haben nach einer Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Durchfall. Dieses Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan.

Eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis sollte bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden. Dies gilt für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden, oder die geschwächt sind. Eine genaue Reduktion der Anfangsdosis wurde bislang nicht ermittelt. Bei der betroffenen Patientengruppe sollten daher die geltenden klinischen Leitlinien für Dosisempfehlungen berücksichtigt werden. Bei guter Verträglichkeit können nachfolgende Dosen erhöht werden.

Eine UGT1A1-Genotypisierung kann bei Patienten, die > 180 mg/m² Körperoberfläche erhalten und bei geschwächten Patienten durchgeführt werden, um jene mit einer verringerten UGT1A1-Aktivität zu identifizieren. Jedoch ist die prognostische Aussagekraft einer Genotypisierung vor der Behandlung zur Vermeidung von schwerer Neutropenie und Durchfall nur eingeschränkt gegeben, da der UGT1A1-Polymorphismus nicht die gesamte Toxizität einer Irinotecan-Therapie bestimmt.

Abschnitt 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetik) der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Packungsbeilage werden entsprechend aktualisiert.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Irinotecan ist weiterhin positiv.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **irinotecanhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Kontaktinformationen der Unternehmen

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstr. 6, 22880 Wedel,
drugsafety@medac.de, 04103-800 6 777

Accord Healthcare GmbH (örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers), HansasträÙe 32
80686 München, <https://www.accord-healthcare.de/kontakt/nebenwirkungsmeldungen>
pv_germany@accord-healthcare.com, +49 (0) 89 809 193 77

AqVida GmbH, Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, pv@aqvida.com, 040-380 3719-0

AxioNovo GmbH, Kammerichstraße 39, 33647, Bielefeld, suaw@axionovo.de, 0521 988 35 0

Bendalis GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, ams@bendalis.com, 089-45080878-0

EVER Valinject GmbH, Oberburgau 3, 4866 Unterach, drugsafety@everpharma.com +43
7665 20 555-0, Website: www.everpharma.com

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-StraÙe 1, 61352 Bad Homburg
pharmacovigilance@fresenius-kabi.com, 06172 686 8200

Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried/Planegg
dl-muc-gs@hikma.com, 089 45450302

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München,
info@puren-pharma.de, 089 558 909-0

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen,
medwiss@sunpharma.com, +49 (0) 214 40399 0

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2–18, 61118 Bad Vilbel, info@stada.de,
+49 (0) 6101 603 0