

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku léčivých přípravků obsahujících léčivou látku irinotekan (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý):

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4:

...//...

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, jako jsou pacienti s Gilbertovým syndromem (např. homozygoti pro varianty UGT1A1*28 nebo *6), mají po léčbě irinotekanem zvýšené riziko těžké neutropenie a průjmu. Toto riziko se zvyšuje s dávkou irinotekanu.

Přestože přesné snížení počáteční dávky nebylo stanoveno, u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, zejména u pacientů, kterým jsou podávány dávky >180 mg/m² nebo u křehkých pacientů, je třeba zvážit snížení počáteční dávky irinotekanu. Je třeba vzít v úvahu platná klinická doporučení pro dávkování u této populace pacientů. Následné dávky mohou být zvýšeny na základě individuální tolerance pacienta.

Genotypizaci UGT1A1 lze použít k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké neutropenie a průjmu, avšak klinický přínos provedení genotypizace před zahájením léčby je nejistý, protože polymorfismus UGT1A1 nezodpovídá za veškerou toxicitu pozorovanou při léčbě irinotekanem (viz bod 5.2).

Bod 5.1:

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1:

~~Uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické deaktivaci aktivního metabolitu irinotekanu SN 38 na inaktivní SN 38 glukuronid (SN 38 G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což způsobuje různé metabolické schopnosti jednotlivců. Jedna konkrétní varianta genu UGT1A1 obsahuje polymorfismus v podporované oblasti známé jako UGT1A1 *28 varianta. Tato varianta a jiné kongenitální deficity v expresi UGT1A1 (např. Criglerův-Najjarův a Gilbertův syndrom) jsou spojeny se sníženou aktivitou tohoto enzymu. Údaje z metaanalýzy naznačují, že jedinci s Criglerovým-Najjarovým syndromem (typu 1 a 2), nebo ti, kteří jsou homozygotní pro alelu UGT1A1 * 28 (Gilbertův syndrom), mají (stupeň 3 a 4) po podání irinotekanu ve středních nebo vysokých dávkách (> 150 mg/m²) zvýšené riziko hematologické toxicity. Vztah mezi genotypem UGT1A1 a výskytem průjmů vyvolaných irinotekanem nebyl prokázán.~~

~~U pacientů, kteří jsou známí homozygoti pro UGT1A1 * 28, se má podávat normálně indikovaná počáteční dávka irinotekanu. Nicméně tito pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli hematologické toxicitě. Snížená počáteční dávka irinotekanu má být zvažována u pacientů, u kterých se již vyskytla hematologická toxicita při předchozí léčbě. Přesné snížení počáteční dávky u této skupiny pacientů nebylo dosud stanoveno a jakákoli následná úprava dávky má~~

být založena na toleranci pacienta k léčbě (viz body 4.2 a 4.4).

V současné době není dostatek údajů k vytvoření závěru o klinické prospěšnosti genotypu UGT1A1.

Bod 5.2:

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

...//...

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1:

Uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické deaktivaci SN-38, aktivního metabolitu irinotekanu na neaktivní glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což má za následek různou interindividuální metabolickou kapacitu. Nejlépe charakterizované genetické varianty UGT1A1 jsou UGT1A1*28 a UGT1A1*6. Tyto varianty a další vrozené deficity exprese UGT1A1 (jako je Gilbertův syndrom a Criglerův-Najjarův syndrom) jsou spojeny se sníženou aktivitou tohoto enzymu. Údaje z metaanalýzy ukazují, že jedinci s Criglerovým-Najjarovým syndromem (typy 1 a 2) nebo ti, kteří jsou homozygotní pro alelu UGT1A1*28 (Gilbertův syndrom), mají po podání zvýšené riziko hematologické toxicity (3. a 4. stupeň) po podání irinotekanu ve středních nebo vysokých dávkách (> 150 mg/m²). Vztah mezi genotypem UGT1A1 a výskytem průjmu vyvolaného irinotekanem nebyl stanoven.

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1 (např. homozygoti pro varianty UGT1A1*28 nebo *6), jsou po podání irinotekanu v důsledku akumulace SN-38 vystaveni zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je neutropenie a průjem. Podle údajů z několika metaanalýz je riziko vyšší u pacientů užívajících irinotekan v dávkách >180 mg/m² (viz bod 4.4).

K identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem výskytu těžké neutropenie a průjmu lze použít genotypizaci UGT1A1. Homozygoti UGT1A1*28 se vyskytují s frekvencí 8-20 % v evropské, africké, blízkovýchodní a latinskoamerické populaci. Varianta *6 v těchto populacích téměř chybí. V populaci východní Asie je frekvence *28/*28 asi 1-4 %, *6/*28 se vyskytuje v 3-8 % a *6/*6 v 2-6 %. V populaci střední a jižní Asie se frekvence *28/*28 pohybuje kolem 17 %, *6/*28 se vyskytuje ve 4 % a *6/*6 v 0,2 %.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <název přípravku> používat

[...]

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku <název přípravku> se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte Gilbertův syndrom, dědičné onemocnění, které může způsobit zvýšené hladiny bilirubinu a žloutenku (žluté zbarvení kůže a očního bělma)