

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

31 Gennaio 2022

Medicinali a base di irinotecan: riduzione della dose iniziale per diminuire il rischio di neutropenia e diarrea indotte da irinotecan in pazienti con le varianti UGT1A1*28 e *6

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di irinotecan, in accordo con AIFA, desiderano informarla di nuove informazioni importanti relative alla sicurezza del medicinale a base di irinotecan.

Riepilogo

- **Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1 (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6, come nella sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose di irinotecan.**
- **Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose iniziale di irinotecan per i pazienti che sono metabolizzatori lenti dell'UGT1A1, sebbene la riduzione esatta della dose iniziale non sia stata stabilita, in particolare per coloro a cui vengono somministrate dosi >180 mg/m² o per i pazienti fragili. È necessario tenere in considerazione le linee guida cliniche applicabili per le raccomandazioni sul dosaggio in questo gruppo di pazienti. Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.**
- **È possibile ricorrere alla genotipizzazione dell'UGT1A1 per identificare i pazienti che hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pretrattamento non è certa, poiché il polimorfismo dell'UGT1A1 non giustifica i livelli di tossicità osservati con la terapia a base di irinotecan.**

Dati disponibili sulla sicurezza

Irinotecan è indicato in monoterapia o in associazione per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che hanno mostrato recidiva o progressione dopo la terapia a base di 5-fluorouracile (5-FU); carcinoma metastatico del colon-retto non trattato in precedenza. Irinotecan in associazione con il cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), RAS *wild-type*, che non sono stati precedentemente trattati per la malattia metastatica o dopo fallimento di una terapia citotossica contenente irinotecan.

L'enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolto nella disattivazione metabolica del metabolita attivo dell'irinotecan, SN-38, a glucuronide SN-38 inattivo (SN-38G). Il gene per UGT1A1 è altamente polimorfico, e può determinare capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche dell'UGT1A1 meglio caratterizzate sono UGT1A1*28 e UGT1A1*6. Queste varianti e altri difetti congeniti di espressione dell'UGT1A1 sono associati ad una ridotta attività di questo enzima.

Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1 (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6, come nella sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose di irinotecan.

Gli omozigoti per l'allele UGT1A1*28 sono presenti con una frequenza dell'8-20% nella popolazione di Europa, Africa, Vicino Oriente e America Latina. La variante *6 è pressoché assente in queste popolazioni. Nella popolazione dell'Est asiatico, la frequenza di *28/*28 è di circa l'1-4%, del 3-8% per la variante *6/*28 e del 2-6% per la variante *6/*6. Nella popolazione dell'Asia centrale e meridionale, la frequenza della variante *28/*28 è di circa il 17%, del 4% per la variante *6/*28 e dello 0,2% per la variante *6/*6.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (sezioni 4.4 e 5.2) e il Foglio illustrativo (sezione 2) sono in fase di aggiornamento alla luce delle informazioni sopra riportate.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Si ricorda agli Operatori Sanitari di segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di medicinali a base di irinotecan, in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.aifa.gov.it>)

la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.