

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin in tegafur: testiranje pred uvedbo zdravljenja za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD, ki so izpostavljeni povečanemu tveganju za hudo toksičnost

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet obveščamo o naslednjem:

Povzetek

- **Pri bolnikih z delnim ali popolnim pomanjkanjem encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) obstaja večje tveganje za hudo toksičnost pri zdravljenju s fluoropirimidini (5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin in tegafur).**
- **Pred uvedbo zdravljenja s fluoropirimidini je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje.**
- **Pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem DPD je zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo 5-FU, kapecitabin ali tegafur, kontraindicirano.**
- **Pri bolnikih z ugotovljenim delnim pomanjkanjem DPD je treba upoštevati zmanjšanje začetnega odmerka zdravila.**
- **Redno spremljanje ravni fluorouracila v krvi pri bolnikih, ki prejemajo 5-fluorouracil v kontinuirani infuziji, lahko izboljša klinične izide zdravljenja.**

Dodatne informacije glede varnosti

Fluoropirimidini so skupina zdravil za zdravljenje raka, ki vključuje 5-fluorouracil (5-FU) in njegovi predzdravili kapecitabin in tegafur, v različnih farmacevtskih oblikah:

- 5-FU za parenteralno uporabo: zdravilo je del standardne terapije za več vrst malignih obolenj, vključno s kolorektalnim rakom, rakom trebušne slinavke, želodca, dojke, glave in vratu, ki se večinoma uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka;
- kapecitabin: predzdravilo 5-fluorouracila za peroralno uporabo, indicirano za zdravljenje kolorektalnega raka, raka želodca in raka dojke;
- tegafur: predzdravilo 5-fluorouracila za peroralno uporabo, ki je na voljo v kombinaciji z dvema modulatorjema presnove 5-FU, gimeracilom in oteracilom, in je indicirano za zdravljenje raka želodca.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je encim, ki omejuje hitrost katabolizma 5-FU. Aktivnost DPD je zelo spremenljiva. Popolno pomanjkanje DPD je redko (pri 0.01–0.5 % belcev). Ocenjuje se, da delno pomanjkanje DPD prizadene 3–9 % pripadnikov bele rase.

Zmanjšano delovanje encima DPD vodi do povečanega tveganja za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost pri bolnikih, zdravljenih s 5-FU ali njegovimi predzdravili. Do hude toksičnosti pa lahko pride kljub negativnim rezultatom testiranja na pomanjkanje DPD.

- Bolniki s popolnim pomanjkanjem DPD so izpostavljeni večjemu tveganju za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost in se ne smejo zdraviti s fluoropirimidini.
- Bolniki z delnim pomanjkanjem DPD so izpostavljeni tveganju za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje tveganja za hudo toksičnost je potrebno upoštevati zmanjšanje začetnega odmerka zdravila. Ker učinkovitost zmanjšane začetnega odmerka ni ugotovljena, se po začetnem odmerku le-ti lahko povečajo, če se resna toksičnost ne pojavi.

Testiranje aktivnosti DPD pred uvedbo zdravljenja

Za prepoznavanje bolnikov s tveganjem za hudo toksičnost je pred uvedbo zdravljenja priporočljivo testiranje bolnikov na pomanjkanje DPD, kljub negotovostim glede optimalne metodologije testiranja.

Sprejemljivi metodi sta tako genotipizacija gena za kodiranje DPD (DPYD) kot tudi fenotipizacija z merjenjem ravni uracila v krvi.

Upoštevati je treba klinične smernice za genotipsko ali fenotipsko testiranje na pomanjkanje DPD.

Genotipsko testiranje

Štiri različice genotipa DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) so povezane s povečanim tveganjem za hudo toksičnost. Druge redke različice genotipa DPYD so tudi lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo toksičnost.

Fenotipsko testiranje

Pomanjkanje DPD je povezano z zvišanimi ravni uracila v plazmi pred uvedbo zdravljenja. Raven uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml kaže na delno pomanjkanje DPD, medtem ko raven uracila v krvi ≥ 150 ng/ml kaže na popolno pomanjkanje DPD.

Terapevtsko spremljanje zdravila pri bolnikih, zdravljenih s 5-FU (i.v.)

Poleg testiranja na pomanjkanje DPD pred uvedbo zdravljenja lahko redno spremljanje ravni fluorouracila pri bolnikih, ki prejemajo 5-fluorouracil v kontinuirani infuziji, izboljša izide zdravljenja. Ciljna vrednost AUC naj bi bila med 20 in 30 mg x h/L.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo učinkovine 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin in tegafur, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke imetnikov dovoljenj za promet z zdravili

Ime zdravila (učinkovina)	Imetnik DzP	Predstavniki imetnika DzP	Kontaktne podatke
Ecansya (kapecitabin)	Krka d.d., Novo mesto	/	T: 01 47 51 100 E: pharmacovigilance@krka.biz
Fluorouracil Accord (fluorouracil)	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Apta Medica Internacional d.o.o.	T: 051 615 015 E: vigilanca@apta-medica.com
Kapecitabin Accord (kapecitabin)	Accord Healthcare S.L.U.		
Kapecitabin Teva (kapecitabin)	Teva B.V.	Pliva Ljubljana d.o.o.	T: 01 589 03 90 E: safety.slovenia@tevapharm.com
Teysuno (tegafur)	Nordic Group BV	Salus, Veletrgovina, d.o.o.	T: 01 589 91 79 E: vigilanca@salus.si

S spoštovanjem,

Lili Voušek, mag. farm., l.r.
Nosilka področja farmakovigilance
Regija Slovenija
Krka, d. d., Novo mesto

Maja Ferk, dr. vet. med., l.r.
Odgovorna oseba za farmakovigilanco
Apta Medica Internacional d.o.o.

Sandra Lamešič, mag. farm., l.r.
Vodja za farmakovigilanco
Pliva Ljubljana d.o.o.

Jerica Brezovnik Novak, mag.farm., l.r.
Odgovorna oseba za farmakovigilanco
Salus, Veletrgovina, d.o.o.