

Lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabín a tegafur: Vyšetrenie pred liečbou na identifikáciu pacientov s deficienciou dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD) so zvýšeným rizikom závažnej toxicity

Vážený zdravotnícky pracovník,
držiteľia rozhodnutí o registrácii liekov obsahujúcich 5-fluorouracil i.v. (5-FU), kapecitabín alebo tegafur si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľujú informovať o nasledovných skutočnostiach:

Súhrn

- **Pacienti s čiastočnou alebo úplnou deficienciou dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD) majú zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluoropyrimidínmi (5-FU, kapecitabín, tegafur).**
- **Pred začatím liečby fluoropyrimidínmi sa odporúča vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu.**
- **U pacientov so známou úplnou deficienciou DPD je liečba liekmi s obsahom 5-FU, kapecitabínu alebo tegafuru kontraindikovaná.**
- **U pacientov s identifikovanou čiastočnou deficienciou DPD zvážte zníženú začiatočnú dávku.**
- **U pacientov liečených kontinuálnymi infúziami s obsahom 5-fluorouracilu môže terapeutické monitorovanie hladiny liečiva fluorouracilu (Therapeutic drug monitoring, TDM) zlepšiť klinické výsledky.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Fluoropyrimidíny tvoria skupinu protinádorových liekov zahŕňajúcu 5-fluorouracil (5-FU) a jeho prekurzory kapecitabín a tegafur, v rôznych liekových formách:

- Parenterálna forma 5-FU: zložka štandardnej liečby pre rôzne druhy zhubných nádorov vrátane kolorektálneho karcinómu, karcinómu pankreasu, žalúdka, prsníka, hlavy a krku, väčšinou sa používa v kombinácii s inými protinádorovými liečivami;
- Kapecitabín: perorálna forma prekurzora 5-FU, indikovaný na liečbu kolorektálneho karcinómu, karcinómu žalúdka a prsníka;
- Tegafur: perorálna forma prekurzora 5-FU, dostupný v kombinácii s dvoma modulátormi metabolizmu 5-FU, gimeracilom a oteracilom, na liečbu karcinómu žalúdka.

Dihydropyrimidíndehydrogenáza (DPD) je rýchlosť-limitujúci enzým v katabolizme 5-FU. Aktivita DPD je predmetom rozsiahlej variability. Úplná deficiencia DPD je zriedkavá (0,01 - 0,5 % belochovej populácie). Odhaduje sa, že čiastočná deficiencia DPD postihuje 3-9 % belošskej populácie. Zhoršená funkcia enzýmu DPD má za následok zvýšené riziko závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity u pacientov liečených 5-FU alebo jeho prekurzormi. Závažná toxicita sa však môže vyskytnúť aj napriek negatívnym výsledkom testov deficiencie DPD.

- Pacienti s úplnou deficienciou DPD majú vysoké riziko život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity a nesmú sa liečiť fluoropyrimidínmi.
- Pacienti s čiastočnou deficienciou DPD majú zvýšené riziko závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Na obmedzenie rizika závažnej toxicity sa má zvážiť znížená začiatočná

dávka. Pri absencii závažnej toxicity sa môžu následné dávky zvýšiť, pretože účinnosť zníženej dávky nebola stanovená.

Vyšetrenie aktivity DPD pred liečbou

Na identifikáciu pacientov s rizikom závažnej toxicity sa odporúča vykonať vyšetrenie deficiencie DPD pred začatím liečby, aj napriek pochybnostiam ohľadom optimálnej metodológie vyšetrenia. Akceptované metódy sú genotypizácia génu kódujúceho DPD (DPYD) a fenotypizácia pomocou merania hladín uracilu v krvi.

Je potrebné zohľadniť lokálne klinické postupy týkajúce sa DPD genotypizácie alebo fenotypizácie.

Genotypizácia

Štyri varianty DPYD genotypu (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa spájajú so zvýšeným rizikom závažnej toxicity. Ďalšie zriedkavé varianty DPYD genotypu sa tiež môžu spájať so zvýšeným rizikom závažnej toxicity.

Fenotypizácia

Deficiencia DPD sa spája so zvýšenými hladinami uracilu v plazme pred liečbou. Hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml je indikátorom čiastočnej deficiencie DPD, zatiaľ čo hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml je indikátorom úplnej deficiencie DPD.

Terapeutické monitorovanie hladiny liečiva v krvi (TDM) u pacientov liečených 5-FU (i.v.)

Dodatočne k predbežnému vyšetreniu DPD môže TDM fluorouracilu zlepšiť klinické výsledky u pacientov liečených kontinuálnym intravenóznym 5-FU. Cieľová hodnota AUC má byť medzi 20 a 30 mg x h/l.

Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky

Podozrenia na závažné a život ohrozujúce toxicity kapecitabínu, 5-fluorouracilu alebo liekov s obsahom tegafuru sa majú hlásiť v súlade s miestnymi požiadavkami na hlásenie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov s obsahom 5-fluorouracilu, kapecitabínu alebo tegafuru na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
825 08 Bratislava 26
tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení:


<https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii príslušného lieku. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Fluorouracil Accord 50 mg/ml injekčný a infúzny roztok Capecitabine Accord (150 mg, 300 mg, 500 mg)	pvg@pharmazet.com	+421 2 2079 2441
Egis Pharmaceuticals PLC zastúpený spoločnosťou EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.	Coloxet 500 mg	registracia@egis.sk	+421 2 3240 9413 +421 918 841 331
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Capecitabine Glenmark 500 mg	Slovak.PVG@glenmarkpharma.com	+421 2 2025 5041
KRKA, d.d., Novo mesto	Ecansya 500 mg filmom obalené tablety	pharmacovigilance.sk@krka.biz	+421 2 5710 4501
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H.	Capecitabine medac 500 mg	slovakia@medac.eu p.hoffman@medac.eu	+420 543 233 857 +421 948 479 819
Mylan Ireland Limited	Capecitalox 500 mg	productsafety.sk@mylan.com	+421 917 337 974
Nordic Group B.V.	Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrdé kapsuly Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé kapsuly	info@nordicpharma.cz	+420 603 450 045
Pharmevid s.r.o.	Capecitabine Pharmacenter 500 mg filmom obalené tablety	farmakovigilancia@pharmevid.sk farmakovigilancia@pharmacenter.sk office@pharmevid.sk	+421 2 6225 0013
Pharmagen	Capecitabine Pharmagen 500 mg filmom obalené tablety Capecitabine Pharmagen 150 mg filmom obalené tablety	michalp@pharma-service.cz	+420 602 290022
STADA Arzneimittel AG	Capecitabine STADA	neziaduceucinky@stada.sk	+421 905 747 753

S pozdravom



RNDr. Dana Ťažká, PhD.

lokálna osoba zodpovedná za dohľad nad liekmi