

7 maja 2020

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności

Szanowni Państwo,

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków zawierających 5-fluorouracyl (5-FU) podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragną przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- **U pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności podczas leczenia fluoropiryminidynami (5-FU, kapecytabiną, tegafurem).**
- **Zalecane jest wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych przed rozpoczęciem leczenia fluoropiryminidynami.**
- **Leczenie produktami leczniczymi zawierającymi 5-FU, kapecytabinę lub tegafur jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem całkowitym brakiem aktywności DPD.**
- **U pacjentów ze zdiagnozowanym częściowym niedoborem DPD należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej.**
- **Terapeutyczne monitorowanie (ang. Therapeutic Drug Monitoring – TDM) stężeń fluorouracylu może prowadzić do lepszych wyników klinicznych u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w ciągłej infuzji.**

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Fluoropiryminidyny to grupa leków przeciwnowotworowych obejmująca 5-fluorouracyl (5-FU) i jego prekursorzy: kapecytabinę i tegafur, które mają różną postać:

- 5-FU do podawania pozajelitowego: składowa standardowej terapii różnych nowotworów złośliwych, w tym raka jelita grubego, trzustki, żołądka, gruczołu piersiowego oraz głowy i szyi, najczęściej stosowany w kojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
- Kapecytabina: doustny prekursor 5-FU wskazany w leczeniu raka jelita grubego, żołądka i gruczołu piersiowego.

- Tegafur: doustny prekursor 5-FU dostępny w monoterapii lub w skojarzeniu z dwoma lekami zmieniającymi metabolizm 5-FU, tj. gimeracylem i oteracylem, wskazanymi w leczeniu raka żołądka.

Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD) jest enzymem ograniczającym tempo katabolizmu 5-FU. Aktywność DPD podlega dużej zmienności. Całkowity brak aktywności DPD występuje rzadko (0,01-0,5% populacji kaukaskiej). Szacuje się, że częściowy niedobór DPD występuje u 3-9% populacji kaukaskiej.

Zaburzenie czynności enzymu DPD prowadzi do zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności u pacjentów leczonych 5-FU lub jego prekursorami. Ciężka toksyczność może wystąpić pomimo negatywnych wyników badań na niedobór DPD.

- U pacjentów z całkowitym brakiem aktywności DPD występuje wysokie ryzyko zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności. Pacjentów tych nie należy leczyć fluoropirymidynami.
- U pacjentów z częściowym niedoborem DPD występuje zwiększone ryzyko ciężkiej lub potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej, aby ograniczyć ryzyko ciężkiej toksyczności. W razie braku ciężkiej toksyczności kolejne dawki można zwiększyć, ponieważ nie ustalono skuteczności zmniejszonej dawki.

Badanie aktywności DPD przed rozpoczęciem leczenia

W celu zidentyfikowania pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności zaleca się badanie niedoboru DPD przed rozpoczęciem leczenia, pomimo niepewności co do optymalnej metodologii badania.

Dopuszczalnymi metodami są badanie genotypu genu kodującego DPD (DPYD), jak również badanie fenotypu poprzez pomiar stężenia uracylu we krwi.

Należy wziąć pod uwagę wytyczne kliniczne dotyczące genotypowania lub fenotypowania DPD.

Badanie genotypu

Cztery warianty genotypu DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) są związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności. Inne rzadko występujące warianty genotypu DPYD również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności.

Badanie fenotypu

Niedobór DPD wiąże się ze zwiększonym stężeniem uracylu w osoczu przed rozpoczęciem leczenia. Stężenie uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml wskazuje na częściowy niedobór DPD, natomiast stężenie uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazuje na całkowity brak aktywności DPD.

Terapeutyczne monitorowanie stężenia leku we krwi (ang. Therapeutic Drug Monitoring – TDM) u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem podawanym dożylnie

Jako uzupełnienie początkowych badań aktywności DPD, monitorowanie terapeutycznych stężeń fluorouracylu może prowadzić do lepszych wyników klinicznych u pacjentów leczonych 5-FU podawanym w ciągłej infuzji. Docelowa wartość AUC powinna wynosić od 20 do 30 mg x godz./l.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kapecytabinę, 5-fluorouracyl lub tegafur, zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel. +48 22 49 21 301 faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest również na stronie: www.urpl.gov.pl lub bezpośrednio do podmiotów odpowiedzialnych wymienionych w Załączniku.

Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego:

Podejrzanie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt.

Nazwa produktu leczniczego	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Capecitabine Teva	Teva B.V.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Osmańska 12 02-823 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: safety.poland@teva.pl tel.: +48 22 345 94 21 faks: +48 22 345 93 01
Fluorouracil Accord Capecitabine Accord	Accord Healthcare	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: poland@accord-healthcare.com tel.: + 48 22 577 28 00 faks: + 48 22 577 29 01
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG	Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50 C 02-672 Warszawa <u>Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych:</u> e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel.: +48 22 375 48 80 faks: +48 22 375 47 50
Fluorouracil medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy	medac GmbH Sp. z o.o. Oddział w Polsce ul. Postępu 21B 02-676 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: drugsafety@medac.pl tel.: +48 22 430 00 31
Capecitabine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Republika Czeska	Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o. ul. Osmańska 14, 02-823 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: poland.receptionist@glenmarkpharma.com tel. 22 35 12 500 faks 22 35 12 501 http://www.glenmark-pharma.pl

Xeloda	Roche Registration GmbH	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B 02-672 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: warsaw.drug-safety@roche.com tel.: +48 22 345 17 57 faks: +48 22 345 17 90 Formularz do zgłaszania działań niepożądanych dostępny pod adresem: https://www.roche.pl/pl/bezpieczenstwo-produktow/zglaszanie-dzialan-niepozadanych.html
Ecansya	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia	KRKA-POLSKA Sp. z o.o. ul. Równoległa 5 02-235 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: info.pl@krka.biz tel. +48 22 573 75 00 faks +48 22 573 75 64

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

z upoważnienia Prezesa
DYREKTOR
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań
Produktów Leczniczych

Andrzej Czesławski

Załączniki

Informacje dostępne na stronie Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>