

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

13/05/2020

Léčivé přípravky obsahující 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin a tegafur:

Testování pacientů před zahájením léčby pro identifikaci deficitu DPD v souvislosti se zvýšeným rizikem závažné toxicity

Vážená paní doktorko/vážený pane doktore,
Vážená paní magistro/Vážený pane magistře

držitelé rozhodnutí o registraci léčiv obsahujících 5-fluorouracil i.v. (5-FU), kapecitabin nebo tegafur ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou by vás rádi informovali o následujících skutečnostech:

Shrnutí problematiky

- U pacientů s parciálním nebo úplným deficitem dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) je během léčby fluoropyrimidiny (5-FU, kapecitabin, tegafur) zvýšené riziko závažné toxicity.
- Před zahájením léčby fluoropyrimidiny se doporučuje testování fenotypu a/nebo genotypu.
- Léčba léčivými přípravky obsahujícími 5-FU, kapecitabin nebo tegafur je kontraindikována u pacientů se známým úplným deficitem DPD.
- U pacientů se zjištěným parciálním deficitem DPD by měla být zvážena snížená počáteční dávka.
- Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) fluorouracilu může zlepšit klinické výsledky u pacientů, kteří dostávají kontinuální infuze 5-fluorouracilu.

Další informace o bezpečnosti a následná doporučení

Fluoropyrimidiny představují skupinu léčivých přípravků používaných k léčbě nádorových onemocnění. Patří mezi ně 5-fluorouracil (5-FU) a jeho proléčiva kapecitabin a tegafur, s různými způsoby podání:

- Parenterální 5-FU: součást standardní terapie různých malignit zahrnující karcinom tlustého střeva, slinivky břišní, žaludku, prsu, hlavy a krku. Většinou je používán v kombinaci s jinými protinádorovými látkami;
- Kapecitabin: perorální proléčivo 5-FU, indikované k léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku a karcinomu prsu;
- Tegafur: perorální proléčivo 5-FU podávané jako monoterapie nebo v kombinaci se dvěma modulátory metabolismu 5-FU, gimeracilem a oteracilem, pro léčbu karcinomu žaludku.

Dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) je enzym omezující rychlost katabolismu 5-FU. V aktivitě DPD existuje v populaci velká variabilita. Úplný deficit DPD je vzácný (0,01-0,5% u bílé rasy). Odhaduje se, že částečný deficit DPD postihuje 3–9% bílé rasy..

Snížená funkce enzymu DPD vede ke zvýšenému riziku závažné nebo život ohrožující toxicity u pacientů léčených 5-FU nebo jeho proléčivy. K projevům závažné toxicity může dojít i přes negativní výsledky testů prokazujících DPD deficit.

- Pacienti s úplným deficitem DPD mají vysoké riziko život ohrožující nebo smrtelné toxicity a nesmí být léčeni fluoropyrimidiny.
- U pacientů s částečným deficitem DPD existuje zvýšené riziko závažné a potenciálně život ohrožující toxicity. Je třeba zvážit snížení počáteční dávky fluoropyrimidinů, aby se toto riziko snížilo. V případě, že se neobjeví závažná toxicita, mohou být další dávky zvýšeny, jelikož účinnost snížené dávky nebyla dosud stanovena.

Testování pacientů před zahájením léčby pro odhalení DPD deficitu

Pro identifikaci pacientů s rizikem závažné toxicity se doporučuje před zahájením léčby provést testování DPD aktivity pro odhalení DPD deficitu, a to i přes to, že optimální metodika testování není jasná.

Obě metody testování genotypizace DPD kódujícího genu (DPYD) i fenotypizace měřením hladin uracilu v krvi jsou přijatelné.

V úvahu by se měly vzít klinické doporučené postupy týkající se genotypizace nebo fenotypizace DPD.

Genotypizace

Čtyři varianty genotypu DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T a c.1236G> A / HapB3) jsou spojeny se zvýšeným rizikem závažné toxicity. Další vzácné varianty genotypu DPYD mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem závažné toxicity.

Fenotypizace

Deficit DPD je spojen se zvýšenými hladinami uracilu v plazmě před léčbou. Hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng / ml a <150 ng / ml svědčí o částečném deficitu DPD, zatímco hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng / ml svědčí o úplném deficitu DPD.

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) u pacientů léčených 5-FU (i.v.)

Jako doplnění k prvotnímu testování DPD aktivity, může TDM fluorouracilu zlepšit klinické výsledky u pacientů léčených kontinuální infuzí 5-FU. Cílová AUC by měla být mezi 20 a 30 mg x h / l.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný, život ohrožující nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontakty na držitele rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se, prosím, obraťte na zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Název léčivého přípravku (léčivá látka)	Společnost	Kontakt

Fluorouracil Accord 50 mg/ml injekční/infuzní roztok	Accord Healthcare s.r.o. , Na Strži 2097/63, 140 00 Praha 4	czech@accord-healthcare.com tel.: +420 234 234 400
CAPECITABINE Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika	czech.pvg@glenmarkpharma.com Tel.: +420 227 629 511
Ecansya	Krka d.d. Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovinsko	Pharmacovigilance.CZ@krka.biz Tel: 221 115 115
CAPECITABINE MEDAC	medac GmbH – organizační složka Kamenná čtvrť 63 639 00 Brno	czech@medac.eu tel.: 543 233 857
Capecitabine Mylan 150 mg potahované tablety Capecitabine Mylan 500 mg potahované tablety	Mylan Ireland Limited Unit 35/36 Grange Parade Baldoyle Industrial Estate Dublin 13 Irsko	ProductSafetyCZ@mylan.com Tel.: +420 602 355 996
Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrdé tobolky Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky	NORDIC Pharma, s.r.o. Nad Svahem 1766/6 140 00 Praha 4	Obecné dotazy: info@nordicpharma.cz tel.: +420 241 080 770 Nežádoucí účinky: pv@nordicpharma.cz tel.: +420 241 080 770
CAPECITABINE PHARMAGEN	PHARMAGEN CZ s.r.o. Reinerova 1712/9, Řepy, 163 00 Praha 6	Tel.: +420 721 137 749 info@pharmagen.cz http://pharmagen.cz/
5-FLUOROURACIL EBEWE 50 mg/ml inj. sol.	Sandoz s.r.o. , Gemini B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle	office.cz@sandoz.com tel.: 225 775 111

Obsah tohoto sdělení schválil Státní ústav pro kontrolu léčiv.