

04.06.2020.

**Pismo zdravstvenim radnicima o potrebi testiranja bolesnika prije započinjanja liječenja lijekovima s djelatnim tvarima fluorouracil, kapecitabin ili tegafur radi utvrđivanja mogućeg nedostatka DPD enzima koji bolesnike izlaže povećanom riziku od teške toksičnosti**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja Roche Registration GmbH, JGL d.d, Alpha-Medical d.o.o., Sandoz d.o.o., Alvogen Pharma Trading Europe EOOD, Pliva Hrvatska d.o.o., Krka-farma d.o.o., Teva B.V., Accord Healthcare S.L.U. žele Vas informirati o sljedećem:

**Sažetak**

- **Bolesnici s djelomičnim ili potpunim nedostatkom enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) izloženi su povećanom riziku od teške toksičnosti tijekom liječenja fluoropirimidinima (5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, tegafur).**
- **Preporučuje se provesti fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja liječenja fluoropirimidinima.**
- **Liječenje lijekovima koji sadrže 5-FU, kapecitabin ili tegafur kontraindicirano je u bolesnika s poznatim potpunim nedostatkom DPD enzima.**
- **U bolesnika kojima je utvrđen djelomičan nedostatak DPD enzima treba razmotriti smanjenje početne doze.**
- **Terapijsko praćenje fluorouracila može poboljšati kliničke ishode u bolesnika koji primaju kontinuirane infuzije 5-FU.**

**Dodatne informacije**

Fluoropirimidini su skupina lijekova za liječenje raka koji uključuju 5-fluorouracil (5-FU) i njegove predlijeke kapecitabin i tegafur, koji su dostupni u različitim farmaceutskim oblicima:

- 5-FU za parenteralnu primjenu: sastavnica standardne terapije za niz različitih zloćudnih bolesti, uključujući kolorektalni rak, rak gušterače, želuca i dojke te rak glave i vrata; najčešće se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka
- kapecitabin: predlijeke 5-fluorouracila za peroralnu primjenu koji je indiciran za liječenje kolorektalnog raka te raka želuca i dojke
- tegafur: predlijeke 5-fluorouracila za peroralnu primjenu, dostupan u monoterapiji ili u kombinaciji s dvama modulatorima metabolizma 5-FU (gimeracilom i oteracilom), koji se koristi za liječenje raka želuca

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je enzim koji ograničava brzinu katabolizma 5-FU. Aktivnost DPD enzima podliježe velikoj varijabilnosti. Potpun nedostatak DPD enzima je rijedak (ima ga 0,01 - 0,5% bijelaca). Procjenjuje se da djelomičan nedostatak DPD-a pogađa 3 - 9% pripadnika bijele rase.

Narušena enzimska funkcija DPD enzima povećava rizik od teške ili po život opasne toksičnosti 5-FU ili njegovih predlijevaka u bolesnika koji ih primaju. No, teška toksičnost može se javiti i unatoč negativnim rezultatima testa na nedostatak DPD enzima.

- Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD enzima izloženi su visokom riziku od po život opasne ili fatalne toksičnosti i ne smiju se liječiti fluoropirimidinima.
- Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD enzima imaju povećan rizik od teške, a moguće i po život opasne toksičnosti. Radi ograničenja rizika od teške toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze 5-FU, kapecitabina ili tegafura. Budući da djelotvornost smanjene doze nije utvrđena, naredne doze mogu se povećati ako ne dođe do pojave ozbiljne toksičnosti.

### **Testiranje aktivnosti DPD enzima prije početka liječenja**

Radi detektiranja bolesnika s rizikom od teške toksičnosti preporučuje se prije početka liječenja provesti testiranje na nedostatak DPD enzima unatoč nedoumicama oko optimalne metodologije testiranja.

Prihvatljive su metode i genotipizacija gena koji kodira DPD (*DPYD*) i fenotipizacija mjerenjem razina uracila u krvi.

Potrebno je razmotriti (nacionalne) kliničke smjernice za genotipsko ili fenotipsko testiranje na nedostatak DPD enzima.

#### *Genotipsko testiranje*

Četiri varijante gena *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) povezane su s povećanim rizikom od teške toksičnosti. Ostale rijetke varijante gena *DPYD* također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške toksičnosti.

#### *Fenotipsko testiranje*

Nedostatak DPD enzima povezan je s povišenim predterapijskim plazmatskim razinama uracila. Razine uracila u krvi  $\geq 16$  ng/ml i  $< 150$  ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD enzima, dok razine uracila u krvi  $\geq 150$  ng/ml ukazuju na potpun nedostatak DPD enzima.

### **Terapijsko praćenje lijeka u bolesnika koji primaju 5-FU (i.v.)**

Uz testiranje na nedostatak DPD enzima prije početka liječenja, odgovarajuće terapijsko praćenje fluorouracila može poboljšati kliničke ishode u bolesnika liječenih kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-FU. Ciljani AUC trebao bi iznositi 20 - 30 mg x h/l.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

**Kontakt podaci nositelja odobrenja/predstavnika nositelja odobrenja u RH**

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	Djelatna tvar	E-mail	Telefon/fax
Roche Registration GmbH/ Roche d.o.o.  	Xeloda 150mg filmom obložene tablete  Xeloda 500mg filmom obložene tablete	kapecitabin	<a href="mailto:croatia.drugsafety@roche.com">croatia.drugsafety@roche.com</a>	Tel 01/4722333  Fax 01/4722300
Jadran Galenski laboratorij d.d.  	Kapecitabin JGL 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	karina.vukelic@jgl.hr	Tel/Fax: 051/546-399
Alpha-Medical d.o.o.  	Kapetral 150 mg filmom obložene tablete  Kapetral 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	<a href="mailto:drugsafety@c-nova.com">drugsafety@c-nova.com</a>	Tel 01/2334225  Fax 01/2334226
Sandoz d.o.o.  	Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju  Kapecitabin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete	fluorouracil   kapecitabin	<a href="mailto:prijava.nuspojave@novartis.com">prijava.nuspojave@novartis.com</a>	Tel: 01/6274-220  Fax: 01/6274-258
Alvogen Pharma Trading Europe EOOD/Alvogen d.o.o.  	Xalvobin 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	goran.vucelic@zentiva.com	Tel 01/6641 830  Fax 01/6641 853

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	Djelatna tvar	E-mail	Telefon/fax
Pliva Hrvatska d.o.o. 	Fluorouracil Pliva 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju	5- fluorouracil	<a href="mailto:safety.croatia@tevapharm.com">safety.croatia@tevapharm.com</a>	Tel: 01/372 0000 Fax: 01/3720 111
Teva B.V. 	Kapecitabin Teva 150 mg filmom obložene tablete  Kapecitabin Teva 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	<a href="mailto:safety.croatia@tevapharm.com">safety.croatia@tevapharm.com</a>	Tel: 01/372 0000 Fax: 01/3720 111
Krka-Farma d.o.o. 	Cansata 150 mg filmom obložene tablete  Cansata 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	<a href="mailto:pharmacovigilance.HR@krka.biz">pharmacovigilance.HR@krka.biz</a>	Tel: 01/6312 100
Accord Healthcare S.L.U. 	Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete  Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete  Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete	kapecitabin	<a href="mailto:pharmas.pharmacovigilance@pharmas.hr">pharmas.pharmacovigilance@pharmas.hr</a>	Tel: 01/5509 383 Fax: 01/6285 222

S poštovanjem,

Suzana Kober, dr.med.

Zamjenica lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju, u ime Roche Registration GmbH, Roche d.o.o.



Karina Vukelić, dr.med.spec.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Jadran Galenski laboratorij d.d.



Eva Erdeljić, mr.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Alpha-Medical d.o.o.



Ana Džoić, univ. mag. Pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Sandoz d.o.o.



Goran Vucelić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, u ime Alvogen Pharma Trading Europe EOOD, Alvogen d.o.o.



Željka Alar, mr. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Krka-farma d.o.o.



Petra Lazarić Bošnjak, univ. mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Pliva Hrvatska d.o.o. i Teva B.V.



Tihana Siruček, mag. pharm.

Zamjenik lokalne odgovorne osobe za farmakovigilanciju, u ime Accord Healthcare S.L.U.

