

Пряко съобщение до медицинските специалисти

Май 2020

Продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за i.v. приложение), капецитабин и тегафур: Изследване преди започване на лечението за идентифициране на пациенти с дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), които са с повишен риск от тежка токсичност

Уважаеми медицински специалисти,

Притежателите на разрешения за употреба на лекарства, съдържащи 5-флуороурацил за i.v. приложение (5-FU), капецитабин или тегафур (вж. Приложение I), след съгласуване с Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), биха искали да ви уведомят за следното:

Резюме

- Пациентите с частичен или пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) са изложени на повишен риск от тежка токсичност по време на лечение с флуоропиримидини (5-FU, капецитабин, тегафур).
- Преди започване на лечение с флуоропиримидини се препоръчва фенотипно и/или генотипно изследване.
- Лечението с лекарствени продукти, съдържащи 5-FU, капецитабин или тегафур, е противопоказано при пациенти с известен пълен дефицит на DPD.
- Обмислете понижена начална доза при пациенти с идентифициран частичен дефицит на DPD.
- Терапевтичният лекарствен мониторинг (ТЛМ) на флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, подложени на непрекъснати инфузии с 5-флуороурацил.

Обща информация относно опасенията във връзка с безопасността

Флуоропиримидините съставляват група противоракови лекарства, включващи 5-флуороурацил (5-FU) и неговите предлекарства - капецитабин и тегафур, в различни лекарствени форми:

- 5-FU за парентерално приложение: компонент от стандартната терапия за множество злокачествени заболявания, в т. ч. колоректален рак, рак на панкреаса, рак на стомаха, рак на гърдата и рак на главата и шията, използван предимно в комбинация с други противоракови средства;
- Капецитабин: предлекарство на 5-FU за перорално приложение, показан за лечение на колоректален рак, рак на стомаха и рак на гърдата;
- Тегатфур: предлекарство на 5-FU за перорално приложение, наличен в комбинация с два модулятора на метаболизма на 5-FU, гимерацил и отерацил, за лечение на рак на стомаха.

Дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е скоростопределящият ензим в катаболизма на 5-FU. Активността на DPD е променлива в широки граници. Пълният дефицит на DPD

е рядко срещан (0,01-0,5% от хората, принадлежащи към кавказката раса). Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от кавказката популация. Нарушената ензимна функция на DPD води до повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност при пациенти, лекувани с 5-FU или неговите предлекарства. Въпреки наличието на отрицателни резултати от изследването за дефицит на DPD, все пак е възможно да възникне тежка токсичност.

- Пациентите с пълен дефицит на DPD са изложени на висок риск от животозастрашаваща или фатална токсичност и не трябва да се лекуват с флуоропиримидини.
- Пациентите с частичен дефицит на DPD са изложени на повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се обмисли понижена начална доза, която да ограничи риска от тежка токсичност. При липса на сериозна токсичност последващите дози могат да бъдат увеличени, тъй като ефикасността при понижена доза не е установена.

Изследване на активността на DPD преди започване на лечението

За идентифициране на пациентите, изложени на риск от тежка токсичност, се препоръчва изследване за дефицит на DPD преди започване на лечението, въпреки несигурността по отношение на оптималната методика на изследване. Както генотипирането на кодиращия ген на DPD (DPYD), така и фенотипирането чрез измерване на нивата на урацил в кръвта, са приемливи методи. Трябва да се вземат предвид практическите клинични ръководства в Р. България относно генотипирането или фенотипирането на DPD.

Генотипиране

Четири генотипни варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) са свързани с повишен риск от тежка токсичност. Други редки генотипни варианти на DPYD също могат да бъдат свързани с повишен риск от тежка токсичност.

Фенотипиране

Дефицитът на DPD е свързан с повишени плазмени нива на урацил преди започване на лечението. Ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml е показателно за частичен дефицит на DPD, докато ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml е показателно за пълен дефицит на DPD.

Терапевтичен лекарствен мониторинг (ТЛМ) при пациенти, лекувани с 5-FU (за i.v. приложение)

Като допълнение към изследването на DPD преди започване на лечението, ТЛМ на флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, лекувани с продължителни интравенозни инфузии на 5-FU. Таргетната AUC би трябвало да бъде между 20 и 30 mg x h/l.

Призив за съобщаване

Подозираната тежка и животозастрашаваща токсичност на лекарства, съдържащи капецитабин, 5-флуороурацил или тегафур, трябва да се докладва в съответствие с националната система за спонтанно докладване.

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Бихме искали да напомним, че медицинските специалисти са задължени според Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) да съобщават незабавно на притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София,
България
тел.: +359 2 890 3417
факс: +359 2 890 3434
e-mail: bda@bda.bg



www.bda.bg/Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

Лице за контакт с компанията

Моля, вижте Приложение 1, неразделна част от ПСМС:

Списък на контактите на Притежатели на разрешенията за употреба на наличните на българския пазар лекарствени продукти.

Приложение I

| ПРУ | INN | Име на продукта | Рег.№ | Квалифицирано лице по лекарствена безопасност – данни за контакт |
|--|------------------------------------|-------------------------|------------------|--|
| Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Ul. Tasmowa 7, 02-677, Warszawa, Mazowieckie, Полша | Fluorouracil | Fluorouracil Accord | 20130261 | Галина Бунарджиева - ЛЛЛБ Фьоникс Фарма ЕООД Околовръстен път 199А, 1700 София Тел.: +359 2 965 81 52 Мобилен: +359 889 915 255 e-mail: safety@phoenixpharma.bg |
| Accord Healthcare S.L.U., Испания | Capecitabine | Capecitabine Accord | EU/1/12/76/2/018 | |
| Ebewe Pharma GmbH. N.fg. KG,, Австрия | 5-Fluorouracil | 5-Fluorouracil Ebewe | 20000369 | Елена Кръстева, МЛЛБ Бул. „ Никола Вапцаров“№55 Сграда 4, ет.4, Софияр 1407 Новартис ЕООД Тел: + 359 2 970 47 47 Мобилен: + 359 889 970 019 e-mail: drug_safety.bulgaria@novartis.com |
| KRKA, d.d., Novo mesto, Словения | Capecitabine | Ecansya | EU/1/12/763/018 | маг. фарм. Илина Кацарова – МЛЛБ София 1766, ул. "Бизнес парк" №1, сграда 5, вход А, ет. партер Тел.: +359 2 962 34 50 Мобилен: +359 888 783 727 e-mail: pharmacovigilance.bg@krka.biz WEB: www.krka.bg |
| Nordic Group B.V., Нидерландия | Tegafur, Gimeracil, Oteracil | Teysuno | EU/1/11/669/004 | д-р Кирил Тодоров –МЛЛБ НОВУС ЕООД Ул. Българска Легия 28 София 1618 Мобилен: +359888912674 Тел: +35928586039 e-mail: k.todorov@novus.bg |