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

***Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa***

Fluoropirymidyny to grupa leków przeciwnowotworowych obejmująca 5‑fluorouracyl (5‑FU) i jego prekursory: 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 dihydropirymidynowa (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 – TDP) 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 zawierającymi 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:***

Podejrzenie 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 1202-823 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: safety.poland@teva.pltel.: +48 22 345 94 21faks: +48 22 345 93 01 |
| Fluorouracil AccordCapecitabine Accord | Accord Healthcare | Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.ul. Taśmowa 7,02-677 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: poland@accord-healthcare.comtel.: + 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 C02-672 WarszawaZgłaszanie zdarzeń niepożądanych:e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.comtel.: +48 22 375 48 80faks: +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 Polsceul. Postępu 21B02-676 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: drugsafety@medac.pltel.: +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 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: poland.receptionist@glenmarkpharma.comtel. 22 35 12 500faks 22 35 12 501http://www.glenmark-pharma.pl |
| Xeloda | Roche Registration GmbH | Roche Polska Sp. z o.o.ul. Domaniewska 39B02-672 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: warsaw.drug-safety@roche.comtel.: +48 22 345 17 57faks: +48 22 345 17 90Formularz 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 WarszawaZgłaszanie działań niepożądanych:e-mail: info.pl@krka.biztel. +48 22 573 75 00faks +48 22 573 75 64 |

*Komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.*

***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>