

Maj 2020. godine

## **PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA**

**Lekovi koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin i tegafur<sup>1</sup>: Preporučuje se testiranje pacijenata pre započinjanja terapije radi utvrđivanja nedostatka DPD enzima koji ih izlaže povećanom riziku od teške toksičnosti**

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.) i kapecitabin u R. Srbiji: Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd, Quatalia d.o.o, Actavis d.o.o. Beograd, PharmaSwiss d.o.o Beograd, Farmalogist d.o.o. Beograd i Alvogen Pharma d.o.o, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), žele da vas obaveste o sledećem:

### **Sažetak**

- **Pacijenti sa delimičnim ili potpunim nedostatkom enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) izloženi su povećanom riziku od teške toksičnosti tokom lečenja fluoropirimidinima (5-FU, kapecitabin, tegafur).**
- **Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje pre započinjanja terapije fluoropirimidinima.**
- **Lečenje lekovima koji sadrže 5-FU, kapecitabin ili tegafur kontraindikovano je kod pacijenata kojima je utvrđen potpuni nedostatak DPD enzima.**
- **Kod pacijenata kojima je utvrđen delimičan nedostatak DPD enzima treba razmotriti smanjenje početne doze.**
- **Terapijsko praćenje fluorouracila može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata koji primaju kontinuirane infuzije 5-fluorouracila.**

### ***Dodatne informacije***

Fluoropirimidini su grupa lekova za lečenje karcinoma koji uključuju 5-fluorouracil (5-FU) i njegove prekursore kapecitabin i tegafur, koji su dostupni u različitim farmaceutskim oblicima:

- 5-FU za parenteralnu primenu: komponenta standardne terapije za niz različitih malignih bolesti, uključujući kolorektalni karcinom, karcinom pankreasa, želuca, dojke i karcinom glave i vrata. Najčešće se primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje karcinoma;

---

<sup>1</sup>Tegafur se ne nalazi u prometu u R. Srbiji.

- Kapecitabin: prekursor 5-FU za oralnu primenu koji je indikovano za lečenje kolorektalnog karcinoma, kao i karcinoma želuca i dojke;
- Tegafur: prekursor 5-FU za oralnu primenu, dostupan kao monoterapija ili u kombinaciji sa dva modulatora metabolizma 5-FU (gimeracilom i oteracilom), koji se koristi za lečenje karcinoma želuca.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je enzim koji ograničava brzinu katabolizma 5-FU. Aktivnost DPD enzima podleže velikoj varijabilnosti. Potpuni nedostatak DPD enzima je redak (javlja se kod 0,01-0,5% pripadnika bele rase). Procenjuje se da delimični nedostatak DPD enzima ima 3 - 9% pripadnika bele rase.

Narušena funkcija DPD enzima povećava rizik od teške ili životno ugrožavajuće toksičnosti 5-FU ili njegovih prekursora kod pacijenata koji ih primaju. Ali teška toksičnost se može javiti i uprkos negativnim rezultatima testa na nedostatak DPD enzima.

- Pacijenti sa potpuni nedostatak DPD enzima izloženi su visokom riziku od životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti i ne smeju biti na terapiji fluoropirimidinima.
- Pacijenti sa delimičnim nedostatkom DPD enzima imaju povećan rizik od teške, a moguće i životno ugrožavajuće toksičnosti. Radi ograničenja rizika od teške toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze 5-FU, kapecitabina ili tegafura. S obzirom da efikasnost smanjene doze nije utvrđena, naredne doze se mogu povećati ako ne dođe do pojave ozbiljne toksičnosti.

### ***Testiranje aktivnosti DPD enzima pre započinjanja terapije***

Kako bi identifikovali pacijente sa rizikom od teške toksičnosti, preporučuje se pre započinjanja terapije sprovesti testiranje na nedostatak DPD enzima, uprkos nedoumicama oko optimalne metodologije testiranja.

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

Potrebno je razmotriti (nacionalne) kliničke smernice 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 sa povećanim rizikom od teške toksičnosti. Ostale retke varijante gena *DPYD* takođe mogu biti povezane sa povećanim rizikom od teške toksičnosti.

### ***Fenotipsko testiranje***

Nedostatak DPD enzima povezan je sa povišenim nivoima uracila pre započinjanja terapije. Nivoi uracila u krvi  $\geq 16$  ng/mL i  $< 150$  ng/mL ukazuju na delimični nedostatak DPD enzima, dok nivoi uracila u krvi  $\geq 150$  ng/mL ukazuju na potpuni nedostatak DPD enzima.

**Terapijsko praćenje leka kod pacijenata koji primaju 5-FU (i.v.)**

Kao dopuna testiranju na nedostatak DPD enzima pre započinjanja terapije, odgovarajuće terapijsko praćenje fluorouracila može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata na terapiji kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-FU. Ciljani PIK trebalo bi da bude 20 - 30 mg x h/L.

**Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija**

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

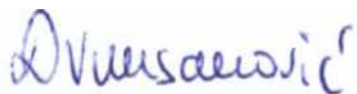
- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs))
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite i nosiocima dozvole za lekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.) i kapecitabin u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke navedene u tabeli koja sledi:

**Kontakt podaci nosioca dozvola u Republici Srbiji:**

Nosilac dozvole u R. Srbiji	Naziv leka	Aktivna supstanca	E-mail	Telefon/fax
Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd	5-Fluorouracil Ebewe, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju	fluorouracil	<a href="mailto:pvg.serbia@sandoz.com">pvg.serbia@sandoz.com</a>	Tel: 011 344 7156 Fax: 011 324 1544
Quatalia d.o.o.	Fluorouracil, rastvor za injekciju/infuziju	fluorouracil	<a href="mailto:dragana.hrnjak@quataliasci.com">dragana.hrnjak@quataliasci.com</a>	Tel: 011 39 89 401 Fax: 011 26 87 107
Actavis d.o.o. Beograd	Fluorouracil-Teva, rastvor za injekciju/infuziju	fluorouracil	<a href="mailto:pharmacovigilanca-RS@actavis.com">pharmacovigilanca-RS@actavis.com</a>	Tel: 011 2099 300 Fax: 011 2099733
PharmaSwiss d.o.o. Beograd	Capecitabine PharmaSwiss, film tableta	kapecitabin	<a href="mailto:pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com">pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com</a>	Tel: 011 2050 933 Fax: 011 2050 930
Farmalogist d.o.o. Beograd	Kapetral, film tableta	kapecitabin	<a href="mailto:anja.tumpa@farmalogist.rs">anja.tumpa@farmalogist.rs</a>	Tel: 011 3315 008 Fax: 011 2782 174
Alvogen Pharma d.o.o.	Xalvobin, film tableta	kapecitabin	<a href="mailto:Tatjana.Nikolic@zentiva.com">Tatjana.Nikolic@zentiva.com</a>	Tel: 011 414 6470 Fax: 011 414 6479

S poštovanjem,



Dragana Vuksanović  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd



Dragana Hrnjak  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Quatalia d.o.o.



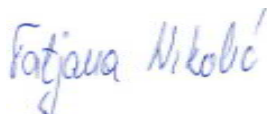
Aleksandra Ilić  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Actavis d.o.o. Beograd



Nataša Trajčeski  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za PharmaSwiss d.o.o Beograd



Anja Tumpa  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Farmalogist d.o.o. Beograd



Tatjana Nikolić  
Odgovorno lice za farmakovigilancu za Alvogen Pharma d.o.o.