



**Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)**

Podgorica, 19.05. 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o potrebi testiranja prije početka primjene lijekova koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.) i kapecitabin da bi se identifikovali pacijenti sa nedostatkom ili niskom aktivnošću dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), koji su pod povećanim rizikom od teške toksičnosti

Poštovani,

Nosioci dozvole za promet lijekova koji sadrže 5-fluorouracil i.v. (5-FU) i kapecitabin, u saradnji sa Evropskom agencijom za lijekove (*European Medicines Agency*) i Agencijom za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS) Vas obavještavaju o sljedećem:

Sažetak

- Pacijenti sa nedostatkom ili sa niskom aktivnošću dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) su pod povećanim rizikom od teške toksičnosti tokom liječenja fluoropirimidinima (5-FU, kapecitabin).
- Preporučuje se testiranje fenotipa i/ili genotipa prije započinjanja liječenja fluoropirimidinima.
- Liječenje lijekovima koji sadrže 5-FU, ili kapecitabin je kontraindikovano kod pacijenata za koje je poznato da imaju nedostatak DPD.
- Razmotrite smanjenje početne doze kod pacijenata kod kojih je identifikovana niska aktivnost DPD.
- Terapijsko praćenje lijeka (eng. *Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) fluorouracila može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata koji stalno primaju infuzije 5-fluorouracila.

Navedene informacije se odnose i na aktivnu supstancu tegafur, koja takođe spada u grupu lijekova pod nazivom fluoropirimidini, ali nije u prometu u Crnoj Gori.

Dodatne informacije

Fluoropirimidini su grupa lijekova za liječenje kancera koji sadrže 5-fluorouracil (5-FU) i njegove prolijekove kapecitabin i tegafur, sa različitim prezentacijama:

- Parenteralni 5-FU: komponenta standardne terapije za razne malignitete, uključujući kolorektalni karcinom i karcinom pankreasa, želuca, dojke, glave i vrata, koji se uglavnom koristi u kombinaciji sa drugim protitumorskim agensima;
- Kapecitabin: oralni prolijek 5-FU, indikovani za liječenje kolorektalnog karcinoma, kao i karcinoma želuca i dojke;

- Tegafur: oralni prolijek 5-FU koji se u zemljama EU može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa dva modulatora metabolizma 5-FU, gimeracilom i oteracilom, za liječenje karcinoma želuca – nije u prometu u Crnoj Gori .

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je enzim koji ograničava brzinu katabolizma 5-FU. Aktivnost DPD podliježe velikoj varijabilnosti. Potpuni nedostatak DPD je rijedak (javlja se kod 0,01-0,5% pripadnika bijele rase). Procjenjuje se da nisku aktivnost DPD ima 3-9% pripadnika bijele rase.

Oštećenje funkcije DPD enzima dovodi do povećanog rizika od teške toksičnosti ili toksičnosti koja je opasna po život kod pacijenata koji se liječe sa 5-FU ili njegovim prolijekovima. Bez obzira na negativne rezultate testiranja na nedostatak DPD, ipak može doći do teške toksičnosti.

- Pacijenti sa nedostatkom DPD su pod velikim rizikom od toksičnosti koja je opasna po život ili smrtonosna i ne smiju biti liječeni fluoropirimidinima.
- Pacijenti sa niskom aktivnošću DPD su pod povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti. Treba razmotriti smanjenje početne doze da bi se ograničio rizik od teške toksičnosti. Naknadne doze mogu biti povećane u nedostatku teške toksičnosti, pošto efikasnost smanjene doze nije utvrđena.

Testiranje aktivnosti DPD prije liječenja

Da bi se identifikovali pacijenti koji su pod rizikom od teške toksičnosti, preporučuje se testiranje nedostatka DPD prije liječenja, bez obzira na nesigurnosti koje postoje u vezi sa optimalnom metodologijom testiranja.

Prihvatljive metode su određivanje genotipa gena za kodiranje DPD (DPYD), kao i određivanje fenotipa, mjerenjem nivoa uracila u krvi.

Trebalo bi razmotriti i nacionalne (kliničke) smjernice u vezi sa određivanjem genotipa ili fenotipa DPD.

Određivanje genotipa

Četiri varijante DPYD genotipa (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) se dovode u vezu sa povećanim rizikom od teške toksičnosti. Druge rijetke varijante DPYD genotipa mogu se takođe dovesti u vezu sa povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Određivanje fenotipa

Nedostatak DPD se dovodi u vezu sa povišenim nivoima uracila prije liječenja. Nivo uracila u krvi od ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuje na nisku aktivnost DPD, dok nivo uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuje na potpuni nedostatak DPD.

Terapijsko praćenje lijeka (Therapeutic drug monitoring - TDM) kod pacijenata liječenih sa 5-FU (i.v.)

Kao dopuna testiranju DPD prije liječenja, TDM fluorouracila može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata liječenih neprekidnim intravenskim 5-FU. Pretpostavlja se da bi ciljani AUC trebalo da bude između 20 i 30 mg x h/L.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CALIMS (www.calims.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

- **Poštom na adresu:**
Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
- **Tel:** 020 310 280
- **Fax:** 020 310 581
- **Elektronskom poštom:** nezelenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS – www.calims.me

Za više informacija, molimo Vas da se obratite nosiocima dozvole za lijekove na koje se pismo odnosi. Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete takođe prijaviti nosiocu dozvole za lijek.

Kontakt podaci nosilaca dozvole za lijek:

Nosilac dozvole	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/Telefax
Glosarij d.o.o Ul.Vojislavljevića,76,P odgorica	5-Fluorouracil Ebewe®, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 250mg/5ml, bočica, 1 x 5 ml 5-Fluorouracil Ebewe®, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 500mg/10ml, bočica, 1 x 10 ml 5-Fluorouracil Ebewe®, koncentrat za rastvor za injekciju/infuziju, 1000mg/20ml, bočica, 1 x 20 ml	natasa.fatic@sandoz.com	Tel: +382(0) 20642- 495 Fax: +382(0)20642496 Mob: +382(0)69518734
PharmaSwiss – Montenegro Rimski trg 16 Podgorica	Capecitabine PharmaSwiss, film tableta 500mg	<a href="mailto:natasa.stevanovic@bausc
hhealth.com">natasa.stevanovic@bausc hhealth.com	Tel: +382(0)20205870 Fax: +382(0)20205870 Mob: +382(0)69316723
DSD "Krka d.d. Novo mesto" – predstavništvo Podgorica	Ecansya®, film tableta, 150 mg, blister, 60 film tableta Ecansya®, film tableta, 300 mg, blister, 60 film tableta Ecansya®, film tableta, 500 mg, blister, 60 film tableta	olga.babic@krka.biz	Tel: +382 20 671 309 Mob: +382 69 352 068

	Ecansya [®] , film tableta, 150mg, blister, 120 film tableta Ecansya [®] , film tableta, 300mg, blister, 120 film tableta Ecansya [®] , film tableta, 500mg, blister, 120 film tableta		
Alvogen D.O.O. Barice DSD u Podgorici	Xalvobin [®] , 150mg, film tableta Xalvobin [®] , 500mg, film tableta	svetlana.obrenovic@zenti.va.com	Tel: +382 67 056 698 +382 69 326 589
Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica	Fluorouracil Accord, rastvor za injekciju/infuziju, 50mg/ml	rada.todorovic@elpharma.me	Tel: +382 77 272 735 Mob: +382 67 632 491
Hoffmann – La Roche Ltd. dsd Podgorica	Xeloda [®] , film tablete, 500mg	marija.vukotic@roche.com	Tel: +382 20 241 823 Mob: +382 67 283 440

S poštovanjem,

Nataša Fatić

Nataša Fatić

Lice odgovorno za farmakovigilancu za kompaniju Sandoz (Glosarij d.o.o)

Rada Todorović

Rada Todorović

Lice odgovorno za farmakovigilancu za kompaniju Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica

Olga Babić

Lice odgovorno za farmakovigilancu („Krka d.d. Novo Mesto“ - predstavništvo Podgorica)

Svetlana Obrenović

Odgovorna osoba za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, farmakovigilancu, povlačenje lijeka ili serije lijeka iz prometa (Alvogen D.O.O. Barice- dio stranog društva u Podgorici)

Nataša Stevanović

Lice odgovorno za farmakovigilancu za kompaniju PharmaSwiss, Montenegro

Marija Vukotić

Marija Vukotić,

Lice odgovorno za farmakovigilancu za kompaniju Hoffmann – La Roche, Ltd, Podgorica