

2020.gada 4. jūnijā

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

5-Fluorouracilu (i.v.), kapecitabīnu un tegafūru saturoši produkti: pirms terapijas pārbaudes, lai identificētu DPD enzīma trūkuma pacientus ar paaugstinātu smagas toksicitātes risku.

Cienījamais veselības aprūpes speciālist!

Pēc vienošanās ar Eiropas Zāļu aģentūru (EMA) un Zāļu valsts aģentūru 5-fluorouracilu i.v. (5-FU), kapecitabīnu vai tegafūru saturošu produktu reģistrācijas apliecības īpašnieki Zentiva k.s., Sandoz, KrKa, Teva, Accord Healthcare, Grindeks, Medac, Roche, Noramedā vēlas Jūs informēt par sekojošo:

Kopsavilkums

- **Pacientiem ar daļēju vai pilnīgu dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes iztrūkumu ir paaugstināts smagas toksicitātes risks, ārstēšanas laikā ar fluorpirimidīniem (5-FU, kapecitabīnu, tegafūru).**
- **Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt fenotipa un /vai genotipa pārbaudes.**
- **Ārstēšana ar 5-FU, kapecitabīnu vai tegafūru saturošiem produktiem ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu pilnīgu DPD trūkumu.**
- **Pacientiem ar apstiprinātu daļēju DPD trūkumu jāapsver sākuma devas samazināšana.**
- **Fluoruracila terapeitiskā zāļu uzraudzība (TZU) var uzlabot ārstēšanas iznākumu pacientiem, kas saņem pastāvīgas 5-fluoruracila infūzijas.**

Sīkāka informācija par drošuma apsvērumiem un rekomendācijām

Fluorpirimidīni ir pretvēža zāļu grupa, tostarp 5-fluoruracils (5-FU) un tā priekšzāles (organismā tiek pārveidotas par 5-fluoruracilu) kapecitabīns un tegafūrs, dažādās zāļu formās:

- **Parenterāls 5-FU:** standartterapijas sastāvdaļa dažādu ļaundabīgu audzēju, tostarp kolorektālā, aizkuņģa, kuņģa, krūts un galvas un kakla vēža ārstēšanā, ko galvenokārt lieto kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem;
- **Kapecitabīns:** iekšķīgi lietojams, paredzēts kolorektāla, kuņģa un krūts vēža ārstēšanai;
- **Tegafūrs:** iekšķīgi lietojams, pieejams monoterapijas veidā vai kombinācijā ar diviem 5-FU metabolisma modulatoriem – gimeracilu un oteracilu kuņģa vēža ārstēšanai.

Dihidropirimidīna dehidrogenāze (DPD) ir 5-FU katabolisma ātrumu ierobežojošais enzīms. DPD aktivitāte ir ļoti atšķirīga. Pilnīga DPD trūkums ir rets (0,01-0,5% baltās rases pārstāvjiem). Aprēķināts, ka daļējs DPD trūkums skar 3 – 9% baltās rases iedzīvotājus.

Traucēta DPD enzīma funkcija var radīt palielinātu smagu vai dzīvībai bīstamu blakusparādību risku pacientiem, kas tiek ārstēti ar 5-FU vai tā priekšzālēm. Neraugoties uz negatīviem DPD deficīta testa rezultātiem, smagas blakusparādības tomēr var rasties.

- Pacientiem ar pilnīgu DPD trūkumu ir augsts dzīvībai bīstamu vai letālu blakusparādību risks, tāpēc ārstēt ar fluorpirimidīniem nedrīkst.
- Pacientiem ar daļēju DPD trūkumu ir paaugstināts smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu blakusparādību risks. Lai ierobežotu smagu blakusparādību risku, jāapsver sākuma devas samazināšana. Vēlāk devu var palielināt, ja netiek novērotas smagas blakusparādības, jo samazinātas devas efektivitāte nav pierādīta.

DPD aktivitātes pārbaudes pirms ārstēšanas

Lai identificētu pacientus ar smagu blakusparādību risku, pirms ārstēšanas ieteicams veikt DPD trūkuma pārbaudi, neņemot vērā neskaidrību par optimālu pārbaudes metodoloģiju.

Gan DPD kodējošā gēna (DPYD) genotipēšana, gan fenotipēšana, nosakot uracila līmeni asinīs, ir akceptējamas metodes.

Jāievēro DPD genotipēšanas vai fenotipēšanas klīniskās vadlīnijas.

Genotipēšana

Četri DPYD genotipa varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) ir saistīti ar paaugstinātu smagu blakusparādību risku. Arī citi reti DPYD genotipa varianti var būt saistīti ar palielinātu smagu blakusparādību risku.

Fenotipēšana

DPD trūkums ir saistīts ar paaugstinātu uracila līmeni plazmā pirms ārstēšanas. Uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml liecina par daļēju DPD trūkumu, bet uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml liecina par pilnīgu DPD trūkumu.

Terapeitiskā zāļu uzraudzība (TZU) pacientiem, kas ārstēti ar 5-FU (i.v.)

Papildus DPD pārbaudēm pirms ārstēšanas, uracila TZU var uzlabot ārstēšanas rezultātu pacientiem, kuri pastāvīgi intravenozi saņem 5-FU. Zemlīknes laukuma (AUC - area under the curve) mērķa vērtība ir robežās no 20 un 30 mg x h/l.

Sikāka informācija

<https://www.zva.gov.lv/lv/jaunumi-un-publikacijas/jaunumi/jauni-ieteikumi-par-parbaudem-un-arstesanu-ar-fluoruracilu-kapecitabinu-tegafuru-un-flucitozinu>

Ziņošana par blakusparādībām

Par kapecitabīnu, 5-fluoruracilu vai tegafūru saturošu zāļu iespējamām smagām un dzīvībai bīstamām blakusparādībām jāziņo saskaņā ar nacionālo spontānās ziņošanas sistēmu.

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes "Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci", un izvēloties "Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm". Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

5-fluoruracilu i.v. (5-FU), kapecitabīnu vai tegafūru saturošu produktu reģistrācijas apliecības īpašnieki

Kontaktinformācija

Jautājumu gadījumā lūdzam sazināties:

Zāļu nosaukums	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nacionālā kontaktpersona farmakovigilances jautājumos
Capecitabine Zentiva 150 mg un 500 mg apvalkotās tabletes	Zentiva k.s., Čehija	Līga Kalēja Ģertrūdes iela 10 -10, Rīga, LV 1010, Latvija Tālrunis 67893949 e-pasts: PV-Latvia@zentiva.com
Capecitabine Sandoz 500 mg apvalkotās tabletes un Fluorouracil Ebewe 1000 mg/ 20 mg, 250 mg/ 5 ml un 500 mg/ 10 mg šķīdums injekcijām	Sandoz d.d., Slovēnija	Alise Lauva SIA Novartis Baltics, Gustava Zemgala gatve 76, Rīga, Latvija Tālrunis 67887070 e-pasts: drugsafety.latvia@novartis.com
Par zālēm Capecitabine Teva 150 mg un 500 mg apvalkotās tabletes	Teva B.V., Nīderlande	Ilze Stakēna Zaļā iela 1, Rīga, LV 1010, Latvija Tālrunis: +371 67323666
Ecansya 150 mg, 300 mg un 500 mg apvalkotās tabletes	KRKA d.d., Slovēnija	Kristīne Pfafrote SIA "KRKA Latvija" Vienības gatve 109, Rīga, LV-1058, Latvija

		Tālrunis: + 371 67338610
Capecitabine Accord 150 mg, 300 mg un 500 mg apvalkotās tabletes un Fluorouracil Accord 50 mg/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām	Accord Healthcare S.L.U., Spānija Accord Healthcare B.V., Nīderlande	Alise Domburga-Rozīte, CentralPharma Communications SIA, Baložu 28-13, Rīga, LV-1048, Latvija Tālrunis: 67450497
Ftorafur 400 mg cietās kapsulas	Grindeks, AS, Latvija	Marija Briede Krustpils iela 53, Rīga, LV 1057, Latvija Tālrunis 67083244
Capecitabine medac 150 mg, 300 mg un 500 mg apvalkotās tabletes	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Vācija	Mārtiņš Strahs SIA ELVIM, Kurzemes prospekts 3G, Rīga, LV-1067, Latvija Tālrunis: 67408857
Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes un Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes	Roche Registration GmbH, Vācija	Zane Degro Roche Latvija SIA Miera iela 25, Rīga, LV1001, Latvija Tālrunis 67039831, mob.tālrunis 28655600 e-pasts: latvia.drug-safety@roche.com
Capecitabine Noramedā 150 mg un 500 mg apvalkotās tabletes	Noramedā UAB, Lietuva	Janis Raibarts Astras str.5, Rīga, Latvia, LV 1002 Tālrunis +371 29457255 e-pasts: pv.lv@biomapas.com

Visu iesaistīto reģistrācijas apliecības īpašnieku vārdā



Līga Kalēja
Nacionālā kontaktpersona farmakovigilances jautājumos
Zentiva Group a.s. filiāle Latvijā