

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

Az 5-fluorouracilt (i.v.), kapecitabint, illetve tegafurt tartalmazó készítmények: a DPD-deficiencia kezelést megelőző szűrése a súlyos toxicitás fokozott kockázatának kitett betegek azonosítása érdekében

Tisztelt Doktornő! Tisztelt Doktor Úr!

Az 5-fluorouracil (i.v., 5-FU), kapecitabin, illetve tegafur hatóanyagot tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökség és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet egyetértésével a következőkről kívánják Önt tájékoztatni:

Összefoglalás

- **A részleges vagy teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD)-hiányban szenvedő betegeknél fokozott a súlyos toxicitás kialakulásának kockázata fluoropirimidin (5-FU, kapecitabin, tegafur) kezelés során.**
- **Ajánlott fenotípus- és/vagy genotípus-meghatározást végezni a fluoropirimidin-kezelés megkezdése előtt.**
- **Igazolt teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél ellenjavallt az 5-FU-t, kapecitabint vagy tegafurt tartalmazó gyógyszerekkel történő kezelés.**
- **Azonosított, részleges DPD-hiányban szenvedő betegeknél mérlegelendő alacsonyabb kezdő dózis alkalmazása.**
- **Folyamatos 5-fluorouracil infúzióval kezelt betegeknél a klinikai kimenetelt javíthatja a fluorouracil terápiás gyógyszer-szint-monitorozása (TDM).**

A biztonsági aggály háttere

A fluoropirimidinek a daganatellenes gyógyszerek egyik csoportját alkotják, melybe az 5-fluorouracil (5-FU) és annak prekursorai (prodrugjai), a kapecitabin, illetve a tegafur tartoznak, amelyek különböző gyógyszerformákban állnak rendelkezésre:

- **Parenterális 5-FU:** a standard terápia egyik alkotóeleme különféle rosszindulatú betegségek esetében, úgymint vastag- és végbélrák, hasnyálmirigy-rák, gyomorrák, emlőrák, valamint a fej és a nyak területén előforduló tumorok, melyek kezelésére többnyire más daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák;
- **Kapecitabin:** az 5-FU orális prekuzora, amely vastag- és végbélrák, gyomorrák és emlőrák kezelésére javallott;
- **Tegafur:** az 5-FU orális prodrugja, amelyet monoterápiaként vagy az 5-FU metabolizmus két modulátorával, a gimeracillal és az oteracillal kombinációban alkalmaznak gyomorrák kezelésére.

A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) az 5-FU lebontásának sebesség-meghatározó enzime. A DPD aktivitása nagymértékű variabilitást mutat. A teljes DPD-hiány ritka (a kaukázusi rasszhoz tartozó populáció 0,01–0,5%-ánál fordul elő). Becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rasszhoz tartozó populáció 3–9%-át érinti.

A csökkent DPD enzimműködés következményeként az 5-FU-lal vagy annak prodrugjaival kezelt betegeknek fokozott a súlyos, vagy életet veszélyeztető toxicitás kialakulásának kockázata. Súlyos toxicitás a DPD-hiányra irányuló vizsgálat negatív eredménye ellenére is előfordulhat.

- A teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknek az életet veszélyeztető vagy halálos kimenetelű toxicitás kockázata magas, ezért az ilyen betegeket nem szabad fluoropirimidinekkel kezelni.
- A részleges DPD-hiányban szenvedő betegeknek fokozott a súlyos és potenciálisan életet veszélyeztető toxicitás kockázata. A súlyos toxicitás kockázatának csökkentése érdekében mérlegelendő alacsonyabb kezdő dózis alkalmazása. Amennyiben súlyos toxicitás jelei nem észlelhetők, úgy a következő dózisok emelhetők, ugyanis a csökkentett dózis hatékonyságát a fenti készítmények esetében nem igazolták.

A DPD-aktivitás vizsgálata a kezelés előtt

Az optimális vizsgálati módszertan körüli bizonytalanságok ellenére ajánlott a kezelés előtt DPD-hiányra irányuló vizsgálatot végezni az olyan betegek azonosítása érdekében, akiknél fennállhat a súlyos toxicitás kockázata.

Mind a DPD-t kódoló gén (DPYD) genotípus-meghatározása, mind pedig az uracil vérplazma szintjének mérése útján történő fenotípus-meghatározás elfogadott módszer.

Figyelembe kell venni a DPD genotípus- és fenotípus-meghatározásra vonatkozó nemzeti irányelveket is.

A genotípus meghatározása

A súlyos toxicitás fokozott kockázatával négyféle DPYD genotípus-variánst (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) hoztak összefüggésbe. Egyéb ritka DPYD genotípus-variánsok is összefügghetnek a súlyos toxicitás fokozott kockázatával.

A fenotípus meghatározása

A DPD-hiány a kezelés előtti emelkedett uracil-plazmaszintekkel jár együtt. Ha az uracil vérszintje ≥ 16 ng/ml és < 150 ng/ml értéket mutat, az részleges DPD-hiányt jelez, míg a ≥ 150 ng/ml érték teljes DPDhiányt tükröz.

Terápiás gyógyszer szint-monitorozás (TDM) 5-FU-lal (iv.) kezelt betegeknek

Az előzetes DPD-vizsgálat kiegészítéseként a fluorouracil terápiás gyógyszer szint-monitorozása javíthatja a folyamatos intravénás 5-FU-lal kezelt betegeknek a klinikai kimenetelt. A kívánt AUC-célértéknek elvileg 20 és 30 mg \times óra/l között kell lennie.

Felhívás a mellékhatások bejelentésére

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny-kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) www.ogyei.gov.hu honlapon megtalálható online bejelentő-felületen keresztül: https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi_szakemberek/ vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (OGYÉI, 1372 Budapest, Pf. 450), vagy faxon (1/886-9472).

A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez is bejelentheti (lásd az alábbi táblázatot), de kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az OGYÉI-nek vagy a jogosultnak)!

A Magyarországon 5-fluorouracil, kapecitabin vagy tegafur hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményeket forgalmazó vállalatok elérhetőségei:

Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Forgalmazó/ Képviselet	Készítmény neve	E-mail cím	Telefon	Képviseelő
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Pharmacenter Hungary Kft. 1114 Budapest, Bartók B. út 15/A	Fluorouracil Accord 50 mg/ml oldatos injekció vagy infúzió	nora.novak@pharma-center.hu		Novák Nóra (Pharmacenter Hungary Kft.)
Accord Healthcare S.L.U.	Rad-Med-Pharma Kft. (PV képviselet) 1119 Budapest, Andor u. 24C	Capecitabine Accord 150 mg, 500 mg filmtabletta	geza.radeczkyl@radmedpharma.hu radmedpharma@radmedpharma.hu	Tel.: +36 70 395 0326 Tel.: +36 30 921 9216 Tel.: +36 1 208 0269	Dr. Radeczky Géza (Rad-Med-Pharma Kft.)
AS Grindeks	AS GRINDEKS LV-1057 Rīga, Krustpils iela 53. Lettország	Ftorafur 400 mg kemény kapszula	vigilance@grindeks.lv	Tel.: +371 6708 3244 Mob.: +371 2203 8854 Fax: +371 6708 3244	Marija Briede, EU QPPV
Egis Gyógyszergyár Zrt.	Egis Gyógyszergyár Zrt. 1134 Budapest, Lehel u. 15.	Coloxet 150 mg, 500 mg filmtabletta	pharmacovigilance@egis.hu	Tel.: +36 1 803 2251 Fax: +36 1 803 2480	Dr. Szécsényiné Dr. Cseh Anna, EU-QPPV
Nordic Group B.V.	RADAYDRUG Kft. 4032 Debrecen, Nagy Lajos király tér 5.	Teysuno kemény kapszula (15 mg/4,35 mg/11,8 mg), (20 mg/5,8 mg/15,8 mg)	pharmacovigilance@radaydrug.com	Tel.: +36 52 537 432 Tel.: +36 30 863 4944	Dr. Ráday Gábor, farmakovigilancia kapcsolattartó (LPPV)
Sandoz Hungária Kft.	Sandoz Hungária Kft. 1114 Budapest, Bartók Béla út 43–47.	5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	safety.phhubu@novartis.com	Tel.: +36 1 457 6500	Dr. Balázs Máté, farmakovigilancia vezető
TEVA Gyógyszergyár Zrt.	Teva Gyógyszergyár Zrt. 4042 Debrecen, Pallagi út 13.	Fluorouracil-Teva 50 mg/ml oldatos injekció	Safety.Hungary@teva.hu	Tel.: +36 52 515 012 Fax: +36 52 517 990	Megyaszi Tamás, farmakovigilancia vezető

Szívélyes üdvözléttel:

Megyaszi Tamás

Az 5-fluorouracil, kapecitabin vagy tegafur hatóanyagot tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjai nevében.