

Nr.17828/17.08.2020

În atenția

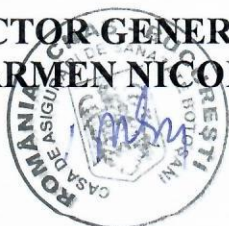
PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Având în vedere adresa CNAS nr. P6399/04.08.2020 înregistrată la CAS Botoșani la nr. 17828/11.08.2020, în conformitate cu adresa ANMDMR nr. 10537E/01.07.2020 înregistrată la CNAS cu nr. P6399/02.07.2020 ne sunt aduse la cunoștință măsurile întreprinse de ANMDMR și companiile Accord Health SLU/Accord Health Polska Sp zoo, reprezentate în România de Accord Health SRL, Ebewe Pharma Ges.mb.H.Nfg.kg Austria reprezentată în România de Sandoz SRL, Terapia SA, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. și Nordic Group BV reprezentată în România de Amrig Farma SRL, pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății referitoare la „ *medicamentele care conțin 5-fluorouracil i.v.(5-FU), capecitabină sau tegafur cu privire la testarea înaintea tratamentului pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD (dihidropirimidin dehidrogenază) cu risc crescut de toxicitate severă.* ”

În acest sens anexăm la prezenta în copie documentul „ *Medicamentele care conțin 5-fluorouracil i.v.(5-FU), capecitabină sau tegafur: Testarea înaintea tratamentului pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD (dihidropirimidin dehidrogenază) cu risc crescut de toxicitate severă.* ”

Cu stimă,

DIRECTOR GENERAL
Ec. CARMEN NICOLAU



Serviciul medical,
Comisii terapeutice / Clawback
Moroșanu Dragoș

**Medicamente care conțin 5-fluorouracil i.v. (5-FU), capecitabină sau tegafur:
Testarea înaintea tratamentului pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD (dihidropirimidin dehidrogenază) cu risc crescut de toxicitate severă**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil i.v. (5-FU), capecitabină sau tegafur, doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- **Pacienții cu deficiență parțială sau completă de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) prezintă un risc crescut de toxicitate severă în timpul tratamentului cu fluoropirimidine (5-FU, capecitabină, tegafur).**
- **Se recomandă testarea fenotipului și/sau a genotipului înainte de începerea tratamentului cu fluoropirimidine.**
- **Tratamentul cu medicamente care conțin 5-FU, capecitabină sau tegafur este contraindicat la pacienții cu deficiență completă de DPD cunoscută.**
- **Luați în considerare administrarea unei doze inițiale reduse la pacienții cu deficiență parțială de DPD identificată.**
- **Monitorizarea efectului terapeutic al medicamentelor care conțin fluorouracil poate îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții care primesc perfuzii continue cu 5-fluorouracil.**

Informații referitoare la problema de siguranță

Fluoropirimidinele constau într-un grup de medicamente împotriva cancerului, inclusiv 5-fluorouracil (5-FU) și promedicamentele sale capecitabină și tegafur, cu prezentări diferite:

- 5-FU parenteral: o componentă a terapiei standard pentru o varietate de malignități, inclusiv cancerul colorectal, pancreatic, gastric, mamar, de cap și de gât, utilizată mai ales în combinație cu alți agenți anticancerigeni;
- Capecitabină: un promedament oral al 5-FU, indicat pentru tratamentul cancerului colorectal, gastric și mamar;
- Tegafur: un promedament oral al 5-FU, administrat sub formă de monoterapie sau în combinație cu două modulatori ale metabolismului 5-FU, și anume, gimeracil și oteracil, pentru tratamentul cancerului gastric.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) este enzima care limitează rata în catabolismul 5-FU. Activitatea DPD este supusă unei mari variabilități. Deficitul complet de DPD este rar (0,01-0,5% din populația caucaziană). Se estimează că deficiența parțială de DPD afectează 3-9% din populația caucaziană.

Funcționarea deficitară a enzimei DPD duce la un risc crescut de toxicitate severă sau cu risc letal la pacienții tratați cu 5-FU sau promedicamentele acestuia. În ciuda rezultatelor negative ale analizelor pentru deficiența de DPD, în continuare poate apărea toxicitate severă.

- Pacienții cu **deficiență completă de DPD** prezintă un risc mare de toxicitate care pune viața în pericol sau letală și nu trebuie tratați cu fluoropirimidine.
- Pacienții cu deficiență parțială de DPD prezintă un risc crescut de toxicitate severă și care poate pune viața în pericol. O doză inițială redusă trebuie considerată pentru a limita riscul de toxicitate severă. Dozele ulterioare pot fi crescute în absența toxicității grave, deoarece nu a fost stabilită eficacitatea unei doze reduse.

Testarea înainte de tratament a activității DPD

Pentru a identifica pacienții cu risc de toxicitate severă, se recomandă testarea înaintea tratamentului pentru deficiența de DPD, în ciuda incertitudinilor privind metodologia de testare optimă.

Atât genotiparea genei codificatoare DPD (DPYD), cât și fenotiparea prin măsurarea valorilor de uracil din sânge sunt metode acceptabile.

Trebuie luate în considerare ghidurile clinice naționale care abordează genotiparea sau fenotiparea DPD.

Genotiparea

Patru variante de genotip DPYD (c.1905 + 1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate severă. Alte variante rare ale genotipului DPYD pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de toxicitate severă.

Fenotiparea

Deficiența DPD este asociată cu valori mari de uracil plasmatic înaintea tratamentului. O valoare a uracilului din sânge ≥ 16 ng/ml și <150 ng/ml este ilustrativă pentru deficitul parțial de DPD, în timp ce o valoare a uracilului din sânge ≥ 150 ng/ml este ilustrativă pentru deficitul complet de DPD.

Monitorizarea efectului terapeutic la pacienții tratați cu 5-FU (i.v.)

În completarea testării anticipate a DPD, monitorizarea efectului terapeutic al fluorouracilului poate îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții tratați cu 5-FU intravenos continuu. Aria de sub curbă (area under the curve - AUC) țintă trebuie să fie între 20 și 30 mg x h/l.

Apel la raportarea de reacții adverse

Toxicitatea severă și cu risc letal suspectată a medicamentelor care conțin capecitabină, 5-fluorouracil sau tegafur trebuie raportată în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

<https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate sau erorile de medicație se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorilor autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

| DAPP/ Reprezentant al DAPP | Adresa | Email | Telefon | Fax |
|---|---|--|---------------------|----------------------|
| Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.kg, Austria / Sandoz S.R.L. România | Calea Floreasca Nr. 169A, Cladirea A, Etaj 1, Sector 1, București, 014459 | regaffairs.ro@sandoz.com drugsafety.romania@novartis.com medical.ro@sandoz.com | +40 21 310 44 30 | +40 21 310 40 29 |
| Terapia SA a SUN PHARMA company | Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 România | romania.office@sunpharma.com | +40-264- 501.502 | +40-264- 415.097 |
| Accord Healthcare S.L.U. și Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. reprezentate în România de Accord Healthcare S.R.L. | Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 6, sector 5, București | reception_romania@accord-healthcare.com | +40 371 327 402 | +40 371 600 913 |
| Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. | Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republica Cehă | office-romania@glenmarkpharma.com | +40 720 000 804 | +420 227 62 9 509 |
| Nordic Group B.V./ Amring Farma SRL | Bdul. Mircea Eliade 7, ap.1, Sectorul 1, București, 012011, Romania | pharmacovigilance.romania@amringpharma.com | +40 31 6201204 | +40 31 6200489 |

Medicamentele care conțin conțin 5-Fluorouracil, capecitabină sau tegafur ale deținătorilor de autorizații de punere pe piață participanți la această comunicare:

| Denumire medicament | Deținător de APP |
|--|---|
| 5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml, Concentrat pentru soluție injectabilă | Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.kg, Austria |

| | |
|---|---|
| Cerex 500 mg comprimate filmate | Terapia SA |
| Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate | Accord Healthcare S.L.U. - Spania |
| Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate | Accord Healthcare S.L.U. - Spania |
| Fluorouracil Accord 50 mg/ml, soluție injectabilă sau perufuzabilă | Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. - Polonia |
| Capecitabina Glenmark 500 mg comprimate filmate | Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. |
| Teysuno (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 15mg/4,35mg/11,8mg capsule Teysuno (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) 20mg/5.8mg/15,8mg capsule | Nordic Group B.V. |

Cu stimă,

Semnatari,