

24. listopada 2024.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od preniskog doziranja lijekova koji sadrže fluorouracil uslijed potencijalno pogrešnog tumačenja rezultata fenotipske karakterizacije DPD-a u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja Pliva Hrvatska d.o.o. i Sandoz d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

### ***Sažetak***

- **S obzirom da oštećena funkcija bubrega može dovesti do povišenih razina uracila u krvi, u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega izmjerene razine uracila u krvi radi fenotipizacije enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) treba tumačiti s oprezom**
- **Posljedično postoji povećan rizik od pogrešne dijagnoze nedostatka enzima DPD-a, što može dovesti do preniskog doziranja lijekova koji sadrže fluorouracil i smanjene učinkovitosti liječenja.**

### ***Dodatne informacije***

Parenteralni fluorouracil dio je standardne terapije za različite zloćudne bolesti, uključujući rak debelog crijeva, gušterače, želuca, dojke te glave i vrata. Uglavnom se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je enzim koji ograničava brzinu katabolizma fluorouracila. Stoga su bolesnici s oštećenom funkcijom enzima DPD-a izloženi povećanom riziku od teške ili po život opasne toksičnosti kada se liječe fluorouracilom ili jednim od njegovih prolijekova te se preporučuje fenotipizacija i/ili genotipizacija prije početka liječenja.

Za identifikaciju ovih bolesnika preporučuje se testiranje na nedostatak enzima DPD-a prije liječenja, unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja.

- Bolesnici s potpunim nedostatkom enzima DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili fatalne toksičnosti i ne smiju se liječiti fluorouracilom ili drugim fluoropirimidinima (kapecitabin, tegafur).
- Bolesnici s djelomičnim nedostatkom enzima DPD-a izloženi su povećanom riziku od teške i potencijalno po život opasne toksičnosti. Radi ograničenja rizika od teške toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Budući da djelotvornost smanjene doze nije utvrđena, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje ako ne dođe do pojave ozbiljne toksičnosti.

Ako se za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a koristi mjerenje razine uracila u krvi, rezultat određenog fenotipa mora se tumačiti s oprezom u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, s obzirom da oštećenje bubrega može dovesti do povišenih razina uracila u krvi.

Navedeno može dovesti do pogrešne dijagnoze nedostatka enzima DPD-a i posljedično preniskog doziranja lijekova koji sadrže fluorouracil ili druge fluoropirimidine u ovih bolesnika.

Potrebno je razmotriti (nacionalne) kliničke smjernice za genotipsko ili fenotipsko testiranje na nedostatak DPD enzima.

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

### **Kontakt podaci nositelja odobrenja**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Naziv lijeka	e-mail	Telefon
Pliva Hrvatska d.o.o.  <b>PLIVA</b>	Fluorouracil Pliva 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju	Safety.Croatia@tevapharm.com	01 372 0000
Sandoz d.o.o. <b>SANDOZ</b>	Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml otopina za injekciju/infuziju	adverse.event.croatia@sandoz.com	01 235 3111

S poštovanjem,



Petra Lazarić Bošnjak, mag.pharm., lokalna odgovorna osobe za farmakovigilanciju za Pliva Hrvatska d.o.o.



Eva Erdeljić, mag.pharm., lokalna odgovorna osobe za farmakovigilanciju za Sandoz d.o.o.