



REC 1694 / 07.07.2020, duskur

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
SERVICIUL MEDICAL ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Nr. 237 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Ziua 07.07.2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI  
DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
REGISTRATURA GENERALĂ  
INTRARE / IESIRE NR. 1452  
DATA 07/07/2020

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI  
DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
INTRARE NR. 10537 E  
IESIRE  
ZIUA 07 LUNA 07 ANUL 2020

Către,

## CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Doamnei Conf. Dr. Adela Cojan

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și companiile Accord Healthcare S.L.U./Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. reprezentate în România de Accord Healthcare S.R.L., Ebewe Pharma Ges.m.b.H.Nfg.kg Austria reprezentată în România de Sandoz SRL, Terapia SA, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. și Nordic Group B.V. reprezentată în România de Amring Farma S.R.L., 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.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politica medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

PREȘEDINTE  
Bujor Eugen ALMĂȘAN



## Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății

Iulie 2020

**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  $\geq 16$  ng/ml și  $<150$  ng/ml este ilustrativă pentru deficitul parțial de DPD, în timp ce o valoare a uracilului din sânge  $\geq 150$  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](http://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](mailto: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.k g, Austria / Sandoz S.R.L. România	Calea Floreasca Nr. 169A, Cladirea A, Etaj 1, Sector 1, București, 014459	<a href="mailto:regaffairs.ro@sandoz.com">regaffairs.ro@sandoz.com</a> <a href="mailto:drugsafety.romania@novartis.com">drugsafety.romania@novartis.com</a> <a href="mailto:medical.ro@sandoz.com">medical.ro@sandoz.com</a>	+40 21 310 44 30	+40 21 310 40 29
Terapia SA a SUN PHARMA company	Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 România	<a href="mailto:romania.office@sunpharma.com">romania.office@sunpharma.com</a>	+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	<a href="mailto:reception_romania@accord-healthcare.com">reception_romania@accord-healthcare.com</a>	+40 371 327 402	+40 371 600 913
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Hvăzdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republica Cehă	<a href="mailto:office-romania@glenmarkpharma.com">office-romania@glenmarkpharma.com</a>	+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	<a href="mailto:pharmacovigilance.romania@amringpharma.com">pharmacovigilance.romania@amringpharma.com</a>	+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,

Semnatar,