

8 November 2018

**PEMBARUAN KEAMANAN PENTING DALAM INFORMASI PERESEPAN
XELODA® (CAPECITABINE)**

Yang Terhormat Para Tenaga Kesehatan Profesional,

PT Roche Indonesia (selanjutnya disebut Roche) bermaksud untuk menginformasikan rekomendasi terbaru mengenai tata laksana pasien dengan defisiensi *dihydropirimidine dehydrogenase* (DPD) yang menggunakan Xeloda (*capecitabine*).

Ringkasan

1. Kontraindikasi

Bagian ini telah diperbarui dengan penambahan kontraindikasi pada pasien yang diketahui tidak memiliki aktivitas *dihydropirimidine dehydrogenase* (DPD) sama sekali.

- Alasan dari pembaruan tersebut adalah sebagai berikut:
 - Pasien dengan defisiensi total DPD mengalami toksisitas 5-FU yang fatal atau mengancam jiwa sehingga menyebabkan risiko yang lebih besar dibandingkan manfaat yang didapatkan pasien yang diterapi dengan 5-FU atau *capecitabine*.
 - Pasien dengan defisiensi total DPD mungkin telah teridentifikasi sejak saat kanak-kanak atau berdasarkan riwayat toksisitas 5-FU yang dikenali atau mungkin telah diuji.
 - Panduan terkini (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) 2017, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2016) sangat merekomendasikan untuk tidak menggunakan regimen yang mengandung 5-FU pada pasien dengan defisiensi total DPD; tata laksana alternatif sebaiknya dianjurkan untuk pasien-pasien tersebut.

Akibat adanya risiko yang lebih besar dibandingkan manfaat yang diberikan pada pasien yang diketahui memiliki defisiensi total DPD yang diterapi dengan Xeloda, maka kontraindikasi telah diberlakukan untuk subpopulasi spesifik ini.

2. Peringatan dan Perhatian

Bagian ini telah diperbarui dengan penambahan pernyataan umum mengenai kemungkinan uji defisiensi DPD berdasarkan ketersediaan uji di Indonesia dan panduan terkini.

➤ Alasan dari pembaruan tersebut adalah sebagai berikut:

Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan uji DPD telah berkembang dan berubah secara pesat. Berbagai teknik telah tersedia. Beberapa panduan merekomendasikan uji pre-emptif untuk varian gen DPD (DPYD) sebagai pilihan untuk mengidentifikasi pasien dengan defisiensi DPD yang disertai peningkatan risiko terjadinya toksisitas yang berat. Meskipun saat ini terdapat beberapa keterbatasan dalam uji defisiensi DPD, pada beberapa kasus, uji ini dapat menjadi pilihan untuk meminimalkan risiko.

Maka, Roche mengajukan penambahan pernyataan pada bagian Peringatan dan Perhatian untuk uji defisiensi DPD, tergantung dari ketersediaan uji di Indonesia dan panduan terkini; dan karena ketidakandalan uji, tetap ada risiko toksisitas yang mengancam jiwa bahkan ketika hasil uji negatif.

Roche bekerja sama dengan otoritas kesehatan nasional (Badan Pengawas Obat dan Makanan) untuk memperbarui bagian Peringatan dan Perhatian pada informasi produk. Setelah pembaruan ini disetujui oleh otoritas kesehatan, informasi produk Xeloda yang telah direvisi akan tersedia di Pusat Informasi Obat Nasional (PIONas-<http://pionas.pom.go.id/>)

Informasi lebih lanjut mengenai latar belakang rekomendasi terbaru

Dimasukkannya ‘pasien yang diketahui tidak memiliki aktivitas DPD sama sekali (defisiensi total DPD)’ pada bagian Kontraindikasi*:

Dihydropirimidine dehydrogenase (DPD) adalah enzim awal yang membatasi laju metabolisme yang terlibat dalam degradasi fluorourasil pada obat fluoropirimidin, seperti 5-FU dan *capecitabine*.

Defisiensi total DPD diturunkan secara autosomal resesif yang disebabkan oleh mutasi gen DPD (*DPYD*) dan ditemukan pada sekitar 0,2% populasi. Tidak adanya aktivitas enzim DPD yang tampak pada masa bayi mungkin dapat berhubungan dengan tanda dan/atau gejala kelainan neurologis, seperti kejang, retardasi motorik, dan retardasi mental.

Berdasarkan bukti yang ada dari literatur yang telah dipublikasikan dan laporan pasca pemasaran, defisiensi total enzim DPD adalah risiko penting yang telah teridentifikasi dalam tata laksana pengobatan dengan Xeloda karena hal tersebut dapat menyebabkan akumulasi obat sitotoksik, dan dapat menyebabkan toksisitas berat yang mengancam jiwa dan fatal (contohnya inflamasi mukosa/diare, neutropenia).

Panduan terkini (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) 2017, *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2016) sangat merekomendasikan untuk tidak menggunakan regimen yang mengandung 5-fluorourasil pada pasien dengan defisiensi total DPD, dan tata laksana alternatif sebaiknya dianjurkan untuk pasien-pasien tersebut.

Meskipun terdapat peringatan dan perhatian untuk pasien tanpa aktivitas DPD sama sekali yang sangat berisiko mengalami reaksi fatal atau mengancam jiwa pada bagian Peringatan dan Perhatian, karena adanya risiko yang lebih besar dibandingkan dengan manfaat bagi pasien dengan defisiensi total DPD yang diterapi dengan Xeloda, kontraindikasi juga diberlakukan* pada subpopulasi spesifik ini.

(*informasi terbaru produk Xeloda (disetujui oleh BPOM pada 13-Sep-2017) telah diperbarui dengan kontraindikasi ini)

Penambahan pernyataan umum mengenai kemungkinan uji defisiensi DPD pada bagian Peringatan dan Perhatian:

Deteksi dini pasien dengan defisiensi total DPD yang disertai peningkatan risiko toksisitas terhadap terapi *capecitabine* merupakan hal yang paling penting.

Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi perkembangan penelitian secara signifikan dalam identifikasi dan evaluasi parameter-parameter yang memprediksi peningkatan toksisitas terkait fluoropirimidin. Varian-varian *DPYD* dan metode uji terbaru telah ditemukan dan telah diperoleh bukti terkait asosiasi varian ini dengan penurunan aktivitas enzim DPD.

Teknik penentuan genotipe (*genotyping*), berdasarkan pengurutan *DPYD*, meskipun merupakan perkembangan yang cukup maju, tidak dapat sepenuhnya memprediksi adanya peningkatan risiko toksisitas 5-FU terkait defisiensi DPD. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh tingginya polimorfisme *DPYD* dan keberadaan gen-gen lainnya (*CDA*, *TYMS*, *SLC22A7*, *UMPS* dan *MTHFR*) yang dapat diprediksi sebagai penyebab toksisitas fluoropirimidin. Frekuensi alel yang rendah dan variasi distribusi alel pada berbagai etnis semakin menurunkan kekuatan prediksi (sensitivitas) polimorfisme nukleotida tunggal *DPYD* dan merupakan peringatan penting untuk mengimplementasikan penentuan genotipe pada praktik klinis sehari-hari. Penentuan genotipe lanjutan dapat meningkatkan prediktabilitas uji, namun hingga saat ini belum dilakukan secara rutin pada praktik klinis sehari-hari.

Literatur menyebutkan bahwa saat ini terdapat empat varian *DPYD* dengan penurunan fungsi yang dianggap memiliki relevansi primer karena frekuensinya yang tinggi dalam populasi dan dampaknya pada fungsi DPD dan risiko toksisitas, yakni: c.190511G>A (rs3918290, dikenal juga sebagai *DPYD**2A, *DPYD*:IVS14+1G>A), c.1679T>G (rs55886062, *DPYD**13,p.I560S), c.2846A>T (rs67376798,p.D949V), dan c.1129-5923C>G (rs75017182,HapB3).

Metode penentuan fenotipe (*phenotyping*), berdasarkan analisis aktivitas enzim DPD atau teknik alternatif lainnya, bersifat lebih akurat (memiliki sensitivitas lebih tinggi) dalam memprediksi toksisitas 5-FU terkait defisiensi DPD, namun metode-metode ini kurang berkembang dan memiliki keterbatasan masing-masing. Namun demikian, uji-uji yang ada memiliki spesifisitas yang tinggi, atau dengan kata lain mampu memprediksi toksisitas yang lebih berat pada pasien secara lebih akurat.

Meskipun uji skrining genotipe dan fenotipe untuk defisiensi DPD telah tersedia pada beberapa fasilitas kesehatan, terdapat keterbatasan dalam implementasi uji pre-emptif di seluruh dunia, yang mencakup rendahnya frekuensi alel, variabilitas distribusi alel pada berbagai etnis, prevalensi defisiensi DPD yang beragam pada berbagai area (3-5% di Uni Eropa dibandingkan 0-0,0197% di Asia), sensitivitas yang rendah, serta variabilitas ketersediaan metode uji di seluruh dunia. Dengan tidak tersedianya metode yang dapat diandalkan untuk uji defisiensi DPD, risiko toksisitas yang mengancam jiwa tetap ada,

bahkan ketika hasil uji gen *DPYD* negatif.

Meskipun saat ini terdapat keterbatasan dalam uji defisiensi DPD, pada sebagian kasus, uji ini dapat menjadi pilihan untuk meminimalkan risiko. Oleh karena itu, Roche mengajukan penambahan pernyataan pada bagian Peringatan dan Perhatian untuk uji defisiensi DPD, tergantung pada ketersediaan uji di Indonesia dan panduan terkini; dan karena ketidakandalan uji, tetap ada risiko toksisitas yang mengancam jiwa bahkan ketika hasil uji negatif.

Himbauan untuk Pelaporan

Tenaga kesehatan profesional dimohon untuk melaporkan semua kejadian tidak diinginkan yang diduga berhubungan dengan penggunaan Xeloda ke:

PT Roche Indonesia – Drug Safety

Melalui pos ke:

AIA Central lantai 35

Jl. Jend. Sudirman Kav.48A

Jakarta 12930, Indonesia

Email: indonesia.safety@roche.com

Faks.: +62-21-22532720

Telepon: 0-800-140-1579 (bebas biaya)

Sebagai alternatif, informasi tersebut dapat dilaporkan ke:

Pusat Farmakovigilans Nasional

**c.q. Direktur Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika,
Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif**

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI

Melalui pos ke:

Jl. Percetakan Negara No.23, Jakarta Pusat, 10560, Indonesia

Email: pv-center@pom.go.id

Faks.: +62-21-4245523

Telepon.: +62-21-4244691Ext.1079

Situs web: <http://e-meso.pom.go.id>

Kontak perusahaan

Jika Anda memiliki pertanyaan atau membutuhkan informasi lebih lanjut mengenai penggunaan Xeloda (*capecitabine*), silakan menghubungi kami di:

PT Roche Indonesia – Medical Information

Melalui pos ke:

AIA Central lantai 35

Jl. Jend. Sudirman Kav.48A

Jakarta 12930, Indonesia

Email: jakarta.medical_information@roche.com

Telepon: 0-800-140-1578 (bebas biaya)

Lampiran:

1. Informasi Produk Xeloda, disetujui oleh BPOM pada 13-Sep-2017.

Dengan hormat,

PT Roche Indonesia

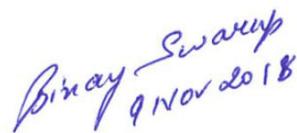


09. Nov. 2018

Rizki Ayu Amalia

Drug Safety Manager/

Local Safety Responsible



9 Nov 2018

dr. Binay Swarup

Medical Director