

## Ohutuslane teabekiri

9.06.2020

### **5-fluorouratsiil (i.v.), kapetsitabiin ja tegafuur: DPD-puudulikkusega patsientidel on tõsise toksilisuse risk - vajalik on ravieelne testimine**

Lugupeetav tervishoiutöötaja,

Kokkuleppel Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovivad i.v. 5-fluorouratsiili (5-FU), kapetsitabiini ja tegafuuri sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad teavitada järgnevast:

#### ***Kokkuvõte***

- **Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse puudulikkusega patsientidel on ravi ajal fluoropürimidiinidega (5-FU, kapetsitabiin, tegafuur) suurenenud tõsise toksilisuse risk.**
- **Enne ravi alustamist fluoropürimidiinidega on soovitatav testida fenotüüpi ja/või genotüüpi.**
- **Teadaoleva DPD aktiivsuse täieliku puudulikkusega patsientidel on ravi 5-FU, kapetsitabiini või tegafuuri sisaldavate ravimitega vastunäidustatud.**
- **Kaaluge väiksemat algannust patsientidel, kellel on tuvastatud osaline DPD puudulikkus.**
- **Fluorouratsiili kontsentratsiooni mõõtmine võib parandada kliinilisi tulemusi patsientidel, kes saavad pidevat 5-fluorouratsiili infusiooni.**

#### ***Ohutusprobleemi taustateave***

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaas (DPD) on 5-FU katabolismi kiirust piirav ensüüm. DPD aktiivsus on väga varieeruv. DPD täielik defitsiit esineb harva (0,01...0,5% valgenahalistest). DPD osaline defitsiit mõjutab hinnanguliselt 3...8% valgenahalisest elanikkonnast.

DPD ensüümi langenus funktsioon suurendab 5-FU või selle eelravimitega ravitud patsientide raske või eluohtliku toksilisuse riski. Vaatamata DPD defitsiidi määramise negatiivsetele tulemustele, võib siiski esineda tugevat toksilisust.

- Patsientidel, kellel on täielik DPD puudulikkus, on suur risk eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi fluoropürimidiinidega ravida.
- Osalise DPD puudulikkusega patsientidel on suurenenud raske ja potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse oht. Tõsise toksilisuse riski vähendamiseks tuleks kaaluda väiksemat algannust. Järgnevaid annuseid võib tõsise toksilisuse puudumisel suurendada, kuna vähendatud annuse efektiivsus pole tõestatud.

#### ***DPD aktiivsuse ravieelne testimine***

Tõsise toksilisuse ohuga patsientide tuvastamiseks on soovitatav DPD defitsiidi ravieelne testimine, hoolimata sellest, et optimaalse testimismetoodika osas puudub üksmeel.

Nii DPD-d kodeeriva geeni (DPYD) genotüpiseerimine kui ka fenotüpiseerimine vere uratsiili taseme mõõtmise abil on aktsepteeritavad meetodid.

#### *Genotüpiseerimine*

Neli DPYD genotüübi varianti (c.1905+1GA, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) on seotud raske toksilisuse suurenenud riskiga. Teisi haruldasi DPYD genotüübi variante võib samuti seostada tõsise toksilisuse suurenenud riskiga.

#### *Fenotüpiseerimine*

DPD defitsiiti seostatakse ravieelse uratsiili suurenenud tasemega plasmas. Vere uratsiili sisaldus  $\geq 16$  ng/ml ja  $< 150$  ng/ml näitab osalist DPD defitsiiti, samal ajal kui vere uratsiili tase  $\geq 150$  ng/ml näitab täielikku DPD defitsiiti.

#### **5-FU (i.v.) kontsentratsiooni mõõtmine**

Pideva intravenoosse 5-FU-ga ravitud patsientide kliinilisi tulemusi võib täiendavalt DPD-uuringutele parandada fluorouratsiili kontsentratsiooni mõõtmine. Eesmärgiks seotud AUC peaks olema vahemikus 20...30 mg x h/l.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kapetsitabiini, 5-fluorouratsiili või tegafuuri tõsistest kõrvaltoimetest, sh eluohtlikust toksilisusest tuleb teavitada Ravimiametit. *Kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).*

#### **Eestis käesoleval ajal turustatavate ravimite müügiloo hoidjate kohalike esinduste kontaktandmed:**

<b><u>Müügiloo hoidja</u></b>	<b><u>Ravimi nimetus</u></b>	<b><u>E-post</u></b>	<b><u>Telefoninumber</u></b>
Accord	FLUOROURACIL ACCORD 50 mg/ml süste-või infusioonilahus; CAPECITABINE ACCORD tabletid 150mg, 500mg	jana_kallassalu@accord-healthcare.com	+372 6623573
Sandoz Pharmaceuticals d.d.	5-FLUOROURACIL „EBEWE“ 50 mg/ml süste/infusioonilahus; CAPECITABINE SANDOZ tabletid 150 mg, 500 mg	drugsafety.estonia@novartis.com	+372 6652400
Zentiva	CAPECITABINE ZENTIVA tabletid 150 mg, 500 mg	PV-Estonia@zentiva.com	+ 372 53010759

Ravimiregistris (<https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>) on teave kõigi Eestis müügiluba omavate 5-FU, kapetsitabiini ja tegafuuri sisaldavate ravimite kohta.