

Lääketurvatieote terveydenhuollon ammattilaisille

11.5.2020

5-fluorourasiilia (i.v.), kapesitabiinia ja tegafuuria sisältävät valmisteet: ennen hoitoa tehtävä testaus niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on DPD:n puutos ja siten tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

5-fluorourasiilia (5-FU) (i.v.), kapesitabiinia tai tegafuuria sisältävien valmisteiden myyntilupien haltijat tiedottavat muutoksista. Euroopan lääkevirasto ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ovat hyväksyneet tämän tiedotteen sisällön.

Tiivistelmä

- **Potilailla, joilla on dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) osittainen tai täydellinen puutos, on tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski fluoropyrimidiinihoidon (5-FU, kapesitabiini, tegafuuri) aikana.**
- **Ennen fluoropyrimidiinihoidon aloittamista suositellaan fenotyyppi- ja/tai genotyyppitestausta.**
- **Jos potilaalla tiedetään olevan DPD:n täydellinen puutos, hoito 5-FU:ta, kapesitabiinia tai tegafuuria sisältävillä lääkevalmisteilla on vasta-aiheista.**
- **Jos potilaalla tiedetään olevan DPD:n osittainen puutos, harkitse hoidon aloittamista tavallista pienemmällä annoksella.**
- **Hoidon seurannassa tehtävät fluorourasiilin pitoisuusmittaukset (TDM) saattavat parantaa 5-fluorourasiilia jatkuvana infuusiona saavien potilaiden hoitotulosta.**

Taustatietoja

Fluoropyrimidiinit ovat ryhmä syöpälääkkeitä, joihin kuuluvat mm. 5-fluorourasiilia (5-FU) ja sen aihiolääkkeitä kapesitabiinia ja tegafuuria sisältävät valmisteet:

- parenteraalinen 5-FU: osa erilaisten syöpäsairauksien (kuten kolorektaalisyövän, haimasyövän, mahasyövän, rintasyövän sekä pään ja kaulan syövän) tavanomaista hoitoa ja sitä käytetään useimmiten yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa
- kapesitabiini: suun kautta otettava 5-FU:n aihiolääke, joka on tarkoitettu kolorektaalisyövän, mahasyövän ja rintasyövän hoitoon
- tegafuuri: suun kautta otettava 5-FU:n aihiolääke, jota käytetään yhdistelmänä kahden 5-FU:n metabolian muuntajan (gimerasiili ja oterasiili) kanssa mahasyövän hoitoon.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) on 5-FU:n hajoamisnopeuteen vaikuttava entsyymi. DPD:n aktiivisuus vaihtelee huomattavasti. DPD:n täydellinen puutos on harvinainen (0,01–0,5 %:lla valkoihoisista). DPD:n osittaista puutosta arvioidaan esiintyvän 3–9 %:lla valkoihoisista.

DPD-entsyymin heikentynyt toiminta suurentaa 5-FU:lla tai sen aihiolääkkeillä hoitoa saavilla potilailla vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen toksisuuden riskiä. Vaikka DPD:n puutoksen testitulokset olisi negatiivinen, vaikea-asteinen toksisuus on silti mahdollista.

- Potilailla, joilla on DPD:n täydellinen puutos, on suuri hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski, eikä heille siksi saa antaa hoitoa fluoropyrimidiineillä.
- Potilailla, joilla on DPD:n osittainen puutos, on tavanomaista suurempi vaikea-asteisen ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Vaikea-asteisen toksisuuden riskin vähentämiseksi pitää harkita tavanomaista pienempää aloitusannosta. Jos vakavaa toksisuutta ei ilmene, seuraavia annoksia voidaan suurentaa, sillä tavanomaista pienempien annosten tehoa ei ole varmistettu.

DPD:n aktiivisuuden testaaminen ennen hoitoa

Vaikka optimaalisesta testausmenetelmästä ei ole varmuutta, DPD:n puutos suositellaan testaamaan ennen hoitoa, jotta tunnistetaan ne potilaat, joilla on vaikea-asteisen toksisuuden riski.

Hyväksyttäviä menetelmiä ovat DPD:tä koodaavan geenin (DPYD) genotyyppitys ja veren urasiilipitoisuuden mittauksella tehtävä fenotyyppitys.

DPD:n geno- tai fenotyyppityksessä on otettava huomioon kansalliset kliiniset ohjeistot.

Genotyyppitys

Neljään DPYD-genotyypin varianttialleeliin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) liittyy tavanomaista suurempi toksisuusriski. Tavanomaista suurempaan vaikea-asteisen toksisuuden riskiin voi liittyä myös muita harvinaisia DPYD-genotyypin varianttialleeleja.

Fenotyyppitys

DPD:n puutokseen liittyy ennen hoitoa koholla oleva plasman urasiilipitoisuus. Veren urasiilipitoisuus ≥ 16 ng/ml – < 150 ng/ml viittaa DPD:n osittaiseen puutokseen, kun taas veren urasiilipitoisuus ≥ 150 ng/ml viittaa DPD:n täydelliseen puutokseen.

5-FU hoitoa laskimoon (i.v.) saavien potilaiden hoidon seurannassa tehtävät pitoisuusmittaukset (therapeutic drug monitoring, TDM)

Ennen hoidon aloittamista tehtävää DPD:n testausta täydentävä fluorourasiilihoidon seurannassa tehtävät pitoisuusmittaukset voivat parantaa 5-FU-hoitoa jatkuvana infuusiona saavien potilaiden kliinistä hoitotulosta. AUC:n tavoitearvoksi arvioidaan 20–30 mg x h/l.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Kapesitabiinia, 5-fluorourasiilia tai tegafuuria sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä epäilyistä vaikea-asteisista tai hengenvaarallisista toksisuustapauksista pyydetään ilmoittamaan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

Yritysten yhteystiedot

| Yritys | Valmisteen nimi | Sähköposti | Puhelin |
|------------------------------|--|--|---|
| Accord Healthcare Oy | Fluorouracil Accord 50 mg/ml solution for injection/infusion | finland@accord-healthcare.com | +358 10 231 4180 |
| Accord Healthcare Oy | Capecitabine Accord 150 mg, 300 mg, 500 mg film-coated tablets | finland@accord-healthcare.com | +358 10 231 4180 |
| KOANAA HEALTHCARE GMBH | Capecitabine Koanaa | pharmacovigilance@koanaa.com shilpakoanaa@pvpharm.com pharmacovigilance@shilpamedicare.com | +43 (0) 660 19 90 792 +34 950387986 |
| Krka Finland Oy | Ecansya kalvopäällysteiset tabletit | pharmacovigilance.FI@krka.biz | 020 754 5330 |
| Nordic Drugs AB | Teysuno | info@nordicdrugs.fi | 010 231 1040 |
| Orion Oyj | Capecitabine Orion | pharmacovigilance@orionpharma.com medical.questions@orionpharma.com | 010 439 8250 010 4261 |
| Roche Oy | Xeloda | finland.medical-information@roche.com | 010 554 500 |

Ystävällisin terveisin



Ann-Margreth Andersson
Director of Regulatory Affairs, PV & QA
Nordic Drugs AB

