



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. juuli 2020
EMA/402125/2020

Euroopa Ravimiameti soovitused ravieelse DPD-testimise kohta enne fluorouratsiil-, kapetsitabiin-, tegafuur- või flutsütosiinravi

30. aprillil 2020 soovitas Euroopa Ravimiamet, et enne vähiravi alustamist süstitava või infusioonina manustatava fluorouratsiili või sarnaste ravimitega (kapetsitabiin ja tegafuur) tuleb patsiente testida ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vaeguse suhtes.

Et raskete seeninfektsioonide ravi flutsütosiiniga (samuti fluorouratsiiliga sarnane ravim) ei tohi edasi lükata, ei nõuta patsientide ravieelset testimist DPD-vaeguse suhtes.

Patsientidele, kellel täielikult puudub DPD, ei tohi manustada fluorouratsiilravimeid. Osalise DPD-vaegusega patsientidel võib arst kaalutleda vähiravi alustamist väiksemate annustega kui tavaliselt või flutsütosiinravi lõpetamist raskete kõrvalnähtude tekkimisel.

Neid soovitusi ei kohaldata fluorouratsiilravimitele, mida kasutatakse nahahaiguste (nt kiirguskeratoosi ja tüügaste) raviks, sest naha kaudu imendub ainult väga väike kogus ravimit.

Olulisel osal üldelanikkonnast esineb DPD-vaegus.¹ Seda ensüümi on vaja fluorouratsiili ja sarnaste ravimite kapetsitabiini, tegafuuri ja flutsütosiini lagundamiseks. Tulemusena võib fluorouratsiil pärast ravi nende ravimitega kuhjuda patsientide veres, põhjustades raskeid ja eluohtlikke kõrvalnähte, näiteks neutropeeniat (neutrofiilide ehk infektsioonide tõrjeks vajalike vere teatud valgeliblede vähesus), neurotoksilisust (närvüsteemi kahjustus), rasket kõhulahtisust ja stomatiiti (suu limaskesta põletik).

Patsiente saab DPD-vaeguse suhtes testida, mõõtes vere uratsiilisaldust (aine, mida DPD lagundab) või kontrollides teatud mutatsioonide (muutuste) esinemist DPD-geenis. Arvestada tuleb asjakohaseid ravijuhendeid.

Teave patsientidele

Fluorouratsiil-, kapetsitabiin- või tegafuurravi

- Enne vähiravi alustamist süstitava või infusioonina manustatava fluorouratsiili, kapetsitabiini või tegafuuriga peab teie arst kontrollima, kas teil on toimiv DPD-ensüüm.

¹ Kuni 9%-l europiidsest elanikkonnast on toimiva DPD-ensüümi vähesus ja kuni 0,5%-l puudub ensüüm täielikult.



- Kui teil puudub DPD teadaolevalt täielikult, ei anta teile neid ravimeid, sest need suurendavad raskete ja eluohtlike kõrvalnähtude riski.
- Kui teil on osaline DPD-vaegus, võib teie arst alustada ravi väiksemate annustega, mida tohib suurendada, kui ei teki raskeid kõrvalnähte.
- Kui teate, et teil on osaline DPD-vaegus või kui teie pereliikmel on osaline või täielik DPD-vaegus, rääkige oma arsti või apteekriga enne nende ravimite võtmist.
- Kui kasutate fluorouratsiili, mida kantakse nahale nahahaiguste raviks (nt kiirguskeratoos ja tüükad), ei ole teil vaja DPD-testi teha, sest naha kaudu imendub väga väike fluorouratsiilikogus.
- Kui teil on ravi või DPD-testimise kohta küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Flutsütosiinravi

- Flutsütosiin on ravim, mis on sarnane fluorouratsiiliga ja mida kasutatakse raskete pärmseente ja seeninfektsioonide raviks, sealhulgas meningiidi (pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletik) teatud vormid.
- Et flutsütosiini võib olla vaja kasutada erakorraliselt, ei nõuta ravieelset DPD-testimist (mis võib kesta kuni nädal), et vältida raviga alustamise edasilükkamist.
- Kui teil on teadaolevalt DPD-vaegus, ei tohi teile flutsütosiini anda eluohtlike kõrvalnähtude riski tõttu.
- Kõrvalnähtude tekkimisel võib teie arst kaalutleda flutsütosiinravi lõpetamist. Arst võib kaalutleda ka DPD aktiivsuse testimist, sest raskete kõrvalnähtude risk on suurem patsientidel, kellel on väike DPD aktiivsus.
- Kui teil on küsimusi ravi või DPD-testimise kohta, rääkige oma arstiga.

Teave tervishoiutöötajatele

Fluorouratsiil, kapetsitabiin ja tegafuur

- Osalise või täieliku DPD-vaegusega patsientidel on raske toksilisuse suurenenud risk fluoropürimidiinidega (fluorouratsiil, kapetsitabiin, tegafuur) tehtava ravi ajal. Fenotüübi ja/või genotüübi testimine on seepärast soovitatav enne ravi alustamist fluoropürimidiinidega.
- Ravi fluorouratsiili, kapetsitabiini või tegafuuri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolevalt täielik DPD-vaegus.
- Vähendatud algannust tuleb kaalutleda patsientidel, kellel on tuvastatud osaline DPD-vaegus.
- Fluorouratsiilravi terapeutiline seire võib parandada kliinilist tulemust patsientidel, kes saavad fluorouratsiili pidevinfusioone.

Flutsütosiin

- DPD-vaeguse ravieelne testimine ei ole nõutav, et vältida flutsütosiinravi alguse edasilükkamist.
- Flutsütosiinravi on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolevalt täielik DPD-vaegus, eluohtliku toksilisuse riski tõttu.
- Ravimitoksilisuse tekkimisel tuleb kaalutleda flutsütosiinravi lõpetamist. Lisaks võib kinnitatud või oletatava ravimitoksilisuse korral kaalutleda DPD aktiivsuse määramist.

Kaks tervishoiutöötajate teatist (üks fluorouratsiili, kapetsitabiini ja tegafuuri ning teine flutsütosiini kohta) on saadetud tervishoiutöötajatele, kes määravad, väljastavad või manustavad neid ravimeid. Tervishoiutöötajate teatised on samuti avaldatud EMA veebisaidi [asjaomasel lehel](#).

Ravimi lisateave

Läbivaatamine käsitles süstitavaid ja nahale pealekantavaid fluorouratsiilravimeid, samuti kapetsitabiini ja tegafuuri (fluorouratsiili eelravimeid) sisaldavaid suukaudseid ravimeid, mis muunduvad organismis fluorouratsiiliks. See hõlmas ka seenevastast ravimit flutsütosiini, mida manustatakse süstiga või suu kaudu ning millest osa muundub organismis fluorouratsiiliks.

Süstivat või infusioonina manustatavat fluorouratsiili ning selle eelravimeid kasutatakse mitmesuguste vähkkasvajate raviks. Need ravimid häirivad ensüüme, mis osalevad DNA tootmisel, blokeerides seega vähirakkude kasvu.

Nahale kantavat fluorouratsiili kasutatakse mitmesuguste nahahaiguste (nt kiirguskeratoosi ja nahatüügaste) raviks.

Euroopa Raviamet on andnud kapetsitabiini (kaubandusliku nimetusega Xeloda) ning mitme geneerilise ravimi müügiloa. Euroopa Raviamet on andnud tegafuuri sisaldava ravimi (kaubandusliku nimetusega Teysuno) müügiloa.

Mõni tegafuuri ja kapetsitabiini sisaldav ravim on saanud müügiloa ka riiklikul tasandil, nagu kõik fluorouratsiil- ja flutsütosiinravimid.

Menetluse lisateave

Läbivaatamine algatati märtsis 2019 Prantsusmaa raviameti (ANSM) taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Esmalt korraldas läbivaatamise inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes tegi mitu soovitusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes võttis vastu Euroopa Raviameti arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes väljastas ajavahemikul 3.–7. juuli 2019 asjaomaste ravimite kohta lõplikud õiguslikult siduvad otsused, mida kohaldatakse kõikides ELi liikmesriikides.