



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

03.09.2020

**5-FLUOROURASİL (İ.V.), KAPESİTABİN VE TEGAFUR İÇEREN İLAÇLAR: DPD
EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARI BELİRLEMEK İÇİN TEDAVİ ÖNCESİ TEST
YAPILMASINA İLİŞKİN TAVSİYELER**

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu,

Bu mektubun amacı, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzim eksikliği olan hastalarda şiddetli toksisite riski artışı nedeniyle 5-fluorourasil i.v. (5-FU), kapesitabin ve tegafur (Ülkemizde ruhsatlı değildir ancak yurt dışı ilaç listesinde yer almaktadır) ile kanser tedavisine başlamadan önce hastalarda DPD enzim eksikliğinin belirlenmesi konusunda sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından; ruhsat sahipleri ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba <https://www.titck.gov.tr/> adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- Kısmî ya da tam DPD eksikliği olan hastalarda, fluoropirimidinler (5-FU, kapesitabin, tegafur) ile tedavi sırasında şiddetli toksisite riskinde artış meydana gelmektedir.
- Fluoropirimidinler ile tedaviye başlanmadan önce fenotip ve/veya genotip testi yapılması önerilir.
- 5-FU, kapesitabin veya tegafur içeren ilaçlarla tedavi, tam DPD eksikliği olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- Kısmî DPD eksikliği tespit edilen hastalarda başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir.
- Sürekli 5-FU infüzyonu alan hastalarda fluorourasilin terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi klinik sonuçları iyileştirebilir.

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Fluoropirimidinler, 5-FU ve 5-FU'nun ön ilaçları olan kapesitabin ve tegafuru içeren bir grup kanser ilacından oluşur.

- Parenteral 5-FU: Kolorektal, pankreatik karsinoma, mide, meme ve baş-boyun kanserleri dâhil birçok maligniteler için kullanılan standart tedavinin bir bileşimidir, çoğunlukla diğer anti kanser ilaçlarla kombine olarak kullanılır;
- Kapesitabin: 5-FU'nun oral olarak kullanılan bir ön-ilacıdır, kolorektal karsinoma, mide ve meme kanserinin tedavisinde endikedir.

DPD, 5-FU katabolizmasında hız kısıtlayıcı enzimdir. DPD aktivitesi, geniş bir değişkenliğe sahiptir. Tam DPD eksikliği nadirdir (beyazların % 0,01-0,5'i). Kısmî DPD eksikliğinin, beyaz popülasyonun % 3-9'unu etkilediği tahmin edilmektedir.





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

DPD enzim fonksiyonunda bozulma, 5-FU ya da 5-FU'nun ön-ilaçları ile tedavi edilen hastalarda şiddetli veya hayatı tehdit eden toksisite riskinde artışa neden olur. DPD eksikliği için test sonuçları negatif olsa bile, şiddetli toksisite meydana gelebilir.

- **Tam DPD eksikliği olan hastalar**, hayatı tehdit eden yüksek ya da ölümcül toksisite riski altındadırlar ve fluoropirimidinler ile tedavi edilmemelidirler.
- **Kısmî DPD eksikliği olan hastalar**, artan toksisite riski (şiddetli ve hayatı tehdit edici toksisite) ile karşı karşıyadırlar. Şiddetli toksisite riskini sınırlamak için başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir. Azaltılmış bir dozun etkinliği tahmin edilemediğinden, ciddi toksisite oluşmadığında sonraki dozlar artırılabilir.

Tedavi öncesinde DPD aktivitesinin ölçülmesi

Her ne kadar optimal test yöntemine ilişkin belirsizlikler mevcutsa da, şiddetli toksisite riski altındaki hastaları belirlemek için tedavi öncesi DPD eksikliğinin ölçülmesi önerilir.

Kabul edilebilir iki yöntem mevcuttur. Bunlar; DPD kodlayan gende (DYPD) genotipleme yapılması ve kan urasil düzeylerinin ölçümü ile fenotipleme yapılmasıdır.

- Genotipleme: Dört DYPD genotip varyantı (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3) şiddetli toksisite artışı ile ilişkilidir. Ayrıca diğer nadir DYPD genotip varyantları da şiddetli toksisite riskinde artış ile ilişkili olabilir.
- Fenotipleme: DPD eksikliği, tedavi öncesi plazma urasil düzeylerinin yükselmesi ile ilişkilidir
 - Tam DPD eksikliği: Kan urasil düzeyi ≥ 150 ng/ml
 - Kısmî DPD eksikliği: Kan urasil düzeyi ≥ 16 ng/ml ile < 150 ng/ml arası

5-FU (i.v.) ile tedavi edilen hastalarda terapötik ilaç düzeyinin takibi

Ön DPD testinin tamamlayıcısı olarak, fluorourasilin terapötik ilaç düzeylerinin takip edilmesi, sürekli i.v. 5-FU tedavisi alan hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilir. Hedef EAA'nın 20 ve 30 mg x saat/L arasında olması gerekir.

Raporlama Gerekliği

5-FU ve kapesitabin reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenilirlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda, 5-FU ve kapesitabin ile ilişkili her türlü şüpheli advers reaksiyon için, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrol Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr ; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla,

Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxZmxXM0FyYnUySHY3Z1AxRG83



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5, 06520 Çankaya/ANKARA

Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 35 99

www.titck.gov.tr