

14.05.2020

**Використання 5-фторурацилу (в/в) (в Україні зареєстрований лікарський засіб ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ., Австрія -5-ФТОРУРАЦИЛ "ЕБЕВЕ"):** тестування до початку лікування для виявлення пацієнтів з дефіцитом ДПД з підвищеним ризиком тяжкої токсичності.

Шановний медичний працівник,

Компанія ТОВ «Сандоз Україна» за погодженням з ДП «Державний експертний центр МОЗ України» інформує вас про наступну важливу інформацію щодо **5-фторурацилу (5-ФУ)**:

#### *Резюме*

- Пацієнти з частковим або повним дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) схильні до підвищеного ризику сильної токсичності під час лікування фторпіримідинами (5-ФУ).
- Рекомендується визначення фенотипу та/або генотипу до початку лікування фторпіримідинами.
- Лікування препаратами, що містять 5-ФУ, протипоказане пацієнтам з відомим повним дефіцитом ДПД.
- Знижена початкова доза рекомендується пацієнтам з виявленим частковим дефіцитом ДПД.
- Терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) фторурацилу може покращити клінічні результати у пацієнтів, які отримують безперервні інфузії 5-фторурацилу.

#### *Основна інформація щодо проблем з безпеки*

Фторпіримідини - це група лікарських препаратів для лікування раку, включаючи 5-фторурацил (5-ФУ) у різних лікарських формах:

- Парентеральний 5-ФУ: компонент стандартної терапії різних злоякісних новоутворень, включаючи колоректальний рак, рак підшлункової залози, рак шлунку, молочної залози, голови та ший, що в основному застосовується в поєднанні з іншими протираковими засобами;

Дигідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) - це фермент, що знижує швидкість розпаду 5-ФУ. Активність ДПД дуже мінлива. Повний дефіцит ДПД зустрічається рідко (0,01-0,5% осіб європеїдної раси). Частковий дефіцит ДПД, за оцінками, спостерігається у 3-9% осіб європеїдної раси.

Порушена функція ферменту ДПД призводить до підвищеного ризику сильної або небезпечної для життя токсичності у пацієнтів, які отримують 5-ФУ. Незважаючи на негативні результати тесту на дефіцит ДПД, тяжка токсичність все ж може виникати.

- Пацієнти з повним дефіцитом ДПД схильні до високого ризику небезпечної для життя або летальної токсичності і не повинні отримувати фторпіримідини.
- Пацієнти з частковим дефіцитом ДПД схильні до підвищеного ризику тяжкої та потенційно небезпечної для життя токсичності. Знижена початкова доза рекомендується для обмеження ризику тяжкої токсичності. Наступні дози можуть бути збільшені за відсутності серйозної токсичності, оскільки ефективність зниженої дози не встановлена.

#### **Визначення активності ДПД до початку лікування**

Для виявлення пацієнтів, схильних до ризику сильної токсичності, рекомендується проводити тести на дефіцит ДПД, незважаючи на невизначеність щодо оптимальної методики тестування.

Як генотипування гена, що кодує ДПД (DPYD), так і фенотипування шляхом визначення рівня урацилу в крові є прийнятними методами.

Слід брати до уваги національні рекомендації та клінічні настанови щодо генотипування або фенотипування ДПД.

#### **Генотипування**

Чотири варіанти генотипу DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T та с.1236G>A/НарВ3) пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої токсичності. Інші рідкісні варіанти генотипу DPYD також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої токсичності.

#### **Фенотипування**

Дефіцит ДПД пов'язаний з підвищеним рівнем урацилу в плазмі крові перед початком лікування. Рівень урацилу в крові  $\geq 16$  нг/мл та  $<150$  нг/мл вказує на частковий дефіцит ДПД, тоді як рівень урацилу в крові  $\geq 150$  нг/мл вказує на повний дефіцит ДПД.

#### **Терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) у пацієнтів, які отримують 5-ФУ (в/в)**

На додаток до тестів до початку лікування, ТЛМ фторурацилу може покращити клінічні результати у пацієнтів, які регулярно внутрішньовенно отримують 5-ФУ. Передбачається, що цільова АUC повинна становити від 20 до 30 мг х год/л.

#### **Заклик щодо повідомлень**

Медичні працівники повинні повідомляти про будь-яке використання препарату поза межами затверджених показань з/або без побічних реакцій, пов'язаних із використанням 5-фторурацилу, відповідно до національної системи спонтанних повідомлень. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства здоров'я охорони України»:

3

вул. Антона Цедіка 14, м. Київ, 03057. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

***Контактна інформація компанії***

Якщо у Вас виникли питання або Вам необхідна додаткова інформація щодо препарату, ви можете звернутися до медичного відділу власника реєстраційного посвідчення в Україні, що знаходиться за адресом: БЦ «SP Hall» просп. Степана Бандери 28-А (літ. Г), 04073 м. Київ, Україна. Тел.: +38 044 495 2866. Інформацію щодо виникнення небажаних реакцій слід повідомляти представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua)