



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 юли 2020 г.  
ЕМА/402119/2020

## Препоръки на ЕМА за DPD тестване преди лечението с флуороурацил, капецитабин, тегафур и флуцитозин

На 30 април 2020 г. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) препоръча пациентите да бъдат тествани за липсата на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), преди да започнат лечение за рак с флуороурацил, прилаган чрез инжектиране или инфузия (капково) или със свързаните с него лекарства, капецитабин и тегафур.

Тъй като лечението на тежки гъбични инфекции с флуцитозин (друго лекарство, свързано с флуороурацил) не трябва да се забавя, не се изисква тестване на пациенти за дефицит на DPD, преди да започнат лечение

Пациент, при който напълно липсва DPD, не трябва да получава никакви флуороурацилови лекарства. За пациенти с частичен дефицит, лекарят може да обмисли започване на лечение за рак при по-ниски дози от нормалното или спиране на лечението с флуцитозин, ако се появят тежки странични ефекти.

Тези препоръки не се отнасят за лекарства с флуороурацил, използвани върху кожата при състояния като актинична кератоза и брадавици, тъй като през кожата се абсорбират само много ниски дози от лекарството.

Значителен дял от общата популация има дефицит на DPD,<sup>1</sup> който е необходим за разграждането на флуороурацил и свързаните с него лекарства капецитабин, тегафур и флуцитозин. В резултат на това след лечение с тези лекарства флуороурацил може да се натрупа в кръвта им, което води до тежки и животозастрашаващи странични ефекти като неутропения (ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки, необходими за борба с инфекцията), невротоксичност (увреждане на нервната система), тежка диария и стоматит (възпаление на лигавицата на устата).

Пациентите могат да бъдат тествани за дефицит на DPD чрез измерване на нивото на урацил (вещество, разградено от DPD) в кръвта, или чрез проверка за наличието на определени мутации (промени) в гена за DPD. Съответните клинични указания трябва да бъдат взети под внимание.

---

<sup>1</sup> До 9 % от европейската раса има ниски нива на действащ DPD ензим, а при до 0,5 % ензимът напълно липсва.



## **Информация за пациентите**

### ***Лечение с флуороурацил, капецитабин или тегафур***

- Преди да започнете лечение за рак с флуороурацил, прилаган чрез инжектиране или инфузия (капково), капецитабин или тегафур, вашият лекар трябва да направи тест, за да провери дали имате работещ DPD ензим.
- Ако имате пълна липса на DPD, няма да ви се прилагат тези лечения, тъй като те ще увеличат риска от тежки и животозастрашаващи странични ефекти.
- Ако имате частичен дефицит на DPD, вашият лекар може да започне лечение с ниски дози, които могат да бъдат увеличени, ако няма сериозни странични ефекти.
- Ако знаете, че имате частичен дефицит на DPD или имате член на семейството, който има частичен или пълен дефицит на DPD, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате тези лекарства.
- Ако използвате флуороурацил, нанесен върху кожата при състояния като актинична кератоза и брадавици, нямаме нужда от DPD тест, тъй като количеството флуороурацил, абсорбиран през кожата в тялото, е много ниско.
- Ако имате някакви въпроси относно вашето лечение, говорете с вашия лекар или фармацевт.

### ***Лечение с флуцитозин***

- Флуцитозин е лекарство, свързано с флуороурацил, което се използва за лечение на тежки дрождени и гъбични инфекции, включително някои форми на менингит (възпаление на мембраните, които обграждат мозъка и гръбначния мозък).
- Тъй като може да се наложи спешно да се прилага флуцитозин, DPD тест преди лечение (който може да отнеме до една седмица) не се изисква, за да се избегне забавяне в започването на терапията.
- Ако имате пълен дефицит на DPD, не трябва да Ви се прилага флуцитозин поради риск от животозастрашаващи странични ефекти.
- В случай на нежелани реакции, вашият лекар може да помисли за спиране на лечението с флуцитозин. Вашият лекар може също да обмисли тестване на DPD активността, тъй като рискът от тежки странични ефекти е по-висок при пациенти с ниска DPD активност.
- Ако имате въпроси относно лечението или DPD тестването, говорете с вашия лекар.

## **Информация за медицинските специалисти**

### ***Флуороурацил, капецитабин и тегафур***

- Пациентите с частичен или пълен дефицит на DPD са изложени на повишен риск от тежка токсичност по време на лечение с флуоропиримидини (флуороурацил, капецитабин, тегафур). Поради това се препоръчва фенотипно и/или генотипно изследване преди започване на лечение с флуоропиримидини.
- Лечението с лекарства, съдържащи флуороурацил, капецитабин или тегафур, е противопоказано при пациенти с пълен дефицит на DPD.

- Трябва да се обмисли намалена начална доза при пациенти с идентифициран частичен дефицит на DPD.
- Терапевтичният лекарствен мониторинг на флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, получаващи непрекъснати инфузии на флуороурацил.

### **Флуцитозин**

- Не се изисква предварително тестване за дефицит на DPD, за да се избегне забавяне в започването на лечение с флуцитозин.
- Лечението с флуцитозин е противопоказано при пациенти с пълен дефицит на DPD поради риск от животозастрашаваща токсичност.
- В случай на лекарствена токсичност трябва да се обмисли спирането на лечението с флуцитозин. Може да се вземе предвид определянето на активността на DPD, когато съществува потвърдена или предполагаема лекарствена токсичност.

Две преки съобщения до медицинските специалисти (едно ДНРС за флуороурацил, капецитабин и тегафур и отделно за флуцитозин) са изпратени до медицинските специалисти, предписващи, разпределящи или прилагащи лекарствата. Освен това ДНРС ще бъде публикувано на [специална страница](#) на уебсайта на ЕМА.

---

### **Повече за лекарството**

Прегледът се отнася до флуороурацилови лекарства, прилагани чрез инжектиране или прилагани върху кожата, както и до лекарства, съдържащи капецитабин и тегафур, приемани през устата (така наречените флуороурацилови пролекарства), които се превръщат във флуороурацил в тялото. Той включва също и противогъбичното лекарство флуцитозин, което се прилага чрез инжектиране или през устата и част от което се превръща във флуороурацил в тялото.

Флуороурацил, прилаган чрез инжектиране или инфузия, и неговите пролекарства се използват за лечение на различни видове рак. Те действат, като се намесват в ензимите, участващи в създаването на нова ДНК, като по този начин блокират растежа на раковите клетки.

Флуороурацил, нанесен върху кожата, се използва за различни кожни състояния като актинична кератоза и кожни брадавици.

Капецитабин е разрешен чрез ЕМА с търговското име Xeloda, както и под формата на различни генерични лекарства. Лекарство, съдържащо тегафур, е разрешено чрез ЕМА с търговското име Teysuno.

Някои лекарства, съдържащи тегафур и капецитабин, също са разрешени на национално ниво, както и всички лекарства с флуороурацил и флуцитозин.

### **Повече за процедурата**

Преразглеждането започна през месец март 2019 г. по искане на френската агенция по лекарствата (ANSM), съгласно [член 31 от Директива 2001/83/ЕО](#).

Първоначално прегледът е проведен от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) — комитетът, извършващ оценка на въпросите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба — който изготвя набор от препоръки.

Препоръките на PRAC са изпратени до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), отговарящ за въпросите, касаещи лекарствата за хуманна употреба, който прие становището на агенцията. Становището на CHMP е предадено на Европейската комисия, която издава окончателни правно обвързващи решения за съответните лекарства между 3 юли и 7 юли 2020 г., които са приложими във всички държави — членки на ЕС.