



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. července 2020
EMA/402120/2020

Doporučení agentury EMA ohledně testování DPD před léčbou fluoruracilem, kapecitabinem, tegafurem a flucytosinem

Dne 30. dubna 2020 doporučila agentura EMA testování pacientů na absenci enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) před zahájením protinádorové léčby fluoruracilem podávaným injekčně nebo infuzí (kapáním) nebo příbuznými léčivy, kapecitabinem a tegafurem.

Vzhledem k tomu, že léčba závažných plísňových infekcí flucytosinem (jiným léčivem příbuzným s fluoruracilem) by neměla být odkládána, testování pacientů na deficit DPD není před zahájením léčby vyžadováno.

Pacienti s úplným deficitem DPD nesmí užívat žádné léčivé přípravky obsahující fluoruracil. U pacientů s částečným deficitem může lékař zvážit zahájení protinádorové léčby v nižších dávkách než obvykle nebo může léčbu flucytosinem ukončit, pokud se objeví závažné nežádoucí účinky.

Tato doporučení se netýkají léčivých přípravků obsahujících fluoruracil používaných na kůži u onemocnění, jako je aktinická keratóza a bradavice, jelikož kůži se vstřebávají pouze velmi nízké hladiny léčiva.

Významná část obecné populace trpí deficitem DPD¹, který je nutný k odbourávání fluoruracilu a příbuzných léčiv kapecitabinu, tegafuru a flucytosinu. V důsledku toho se po léčbě těmito léčivy může fluoruracil hromadit v krvi, což vede k závažným a život ohrožujícím nežádoucím účinkům, jako je neutropenie (nízké hladiny neutrofilů, což je typ bílých krvinek, které jsou nezbytné k boji s infekcemi), neurotoxicita (poškození nervového systému), závažný průjem a stomatitida (zánět sliznice dutiny ústní).

Pacienti mohou být testováni na deficit DPD měřením hladiny uracilu (látky odbourávané DPD) v krvi nebo kontrolou existence určitých mutací (změn) v genu pro DPD. Je nutné zohlednit relevantní klinické pokyny.

¹ Nízké hladiny funkčního enzymu DPD má až 9 % bělošské populace a až 0,5 % tento enzym zcela chybí.



Informace pro pacienty

Léčba fluoruracilem, kapecitabinem nebo tegafurem

- Před zahájením protinádorové léčby fluoruracilem podávaným injekčně nebo infuzí (kapáním), kapecitabinem nebo tegafurem by měl váš lékař provést test, aby ověřil, zda máte funkční enzym DPD.
- Je-li známo, že máte úplný deficit DPD, nebudou u vás tato léčiva nasazena, jelikož by zvýšila riziko závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků.
- Pokud máte částečný deficit DPD, může váš lékař zahájit léčbu v nízkých dávkách, které bude možné zvýšit, pokud se nevyskytnou žádné závažné nežádoucí účinky.
- Jestliže víte, že máte částečný deficit DPD nebo že částečný nebo úplný deficit DPD má některý člen vaší rodiny, sdělte to před užitím těchto léčiv svému lékaři nebo lékárníkovi.
- Jestliže užíváte fluoruracil aplikovaný na kůži u onemocnění, jako je aktinická keratóza a bradavice, test DPD nepotřebujete, protože hladina fluoruracilu vstřebávaného kůží do těla je velmi nízká.
- Máte-li jakékoli otázky ohledně své léčby nebo testování DPD, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Léčba flucytosinem

- Flucytosin je léčivý přípravek příbuzný s fluoruracilem, který se používá k léčbě závažných kvasinkových a plísňových infekcí, včetně některých forem meningitidy (zánětu blan, které obklopují mozek a míchu).
- Vzhledem k tomu, že podání flucytosinu může být neodkladné, testování DPD před léčbou (které může trvat až jeden týden) není vyžadováno, aby se zamezilo jakémukoli oddálení zahájení léčby.
- Je-li známo, že máte úplný deficit DPD, nesmí vám být flucytosin podáván z důvodu rizika život ohrožujících nežádoucích účinků.
- V případě výskytu nežádoucích účinků může váš lékař zvážit ukončení léčby flucytosinem. Váš lékař může také zvážit testování aktivity DPD, neboť riziko závažných nežádoucích účinků je vyšší u pacientů s nízkou aktivitou DPD.
- Máte-li jakékoli otázky ohledně své léčby nebo testování DPD, obraťte se na svého lékaře.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Fluoruracil, kapecitabin a tegafur

- Pacienti s částečným nebo úplným deficitem DPD jsou v průběhu léčby fluoropyrimidiny (fluoruracilem, kapecitabinem, tegafurem) vystaveni zvýšenému riziku závažné toxicity. Před zahájením léčby fluoropyrimidiny se tudíž doporučuje testování fenotypu a/nebo genotypu.
- Léčba léčivými přípravky obsahujícími fluoruracil, kapecitabin nebo tegafur je kontraindikována u pacientů se známým úplným deficitem DPD.
- U pacientů s identifikovaným částečným deficitem DPD by mělo být zváženo snížení počáteční dávky.
- Terapeutické monitorování fluoruracilu může u pacientů, kteří dostávají kontinuální infuze fluoruracilu, zlepšit klinické výsledky.

Flucytosin

- Aby se zamezilo oddálení zahájení léčby flucytosinem, není vyžadováno testování na deficit DPD před léčbou.
- Léčba flucytosinem je z důvodu rizika život ohrožující toxicity kontraindikována u pacientů se známým úplným deficitem DPD.
- V případě toxicity léčivého přípravku by mělo být zváženo ukončení léčby flucytosinem. Pokud je toxicita léčivého přípravku potvrzena nebo na ni existuje podezření, lze zvážit určení aktivity DPD.

Zdravotnickým pracovníkům, kteří předepisují, vydávají nebo podávají uvedená léčiva, byly zaslány dva informační dopisy (jeden dopis týkající se fluoruracilu, kapecitabinu a tegafuru a jeden samostatný dopis týkající se flucytosinu). Tyto informační dopisy byly rovněž zveřejněny na [vyhrazené stránce](#) na internetových stránkách agentury EMA.

Další informace o léčivém přípravku

Přezkum se týká léčivých přípravků obsahujících fluoruracil podávaných injekčně nebo aplikovaných na kůži, jakož i léčivých přípravků obsahujících kapecitabin a tegafur užívaných perorálně (ústí) (tzv. proléčiv fluoruracilu), které se v těle přeměňují na fluoruracil. Patří sem i protiplísňový léčivý přípravek flucytosin, který je podáván injekčně nebo perorálně a část z něhož se v těle přeměňuje na fluoruracil.

Fluoruracil podávaný injekčně nebo infuzí a jeho proléčiva se používají k léčbě různých nádorových onemocnění. Působí tak, že narušují činnost enzymů podílejících se na tvorbě nové DNA, čímž zabraňují růstu nádorových buněk.

Fluoruracil aplikovaný na kůži se používá u různých kožních onemocnění, jako je aktinická keratóza a bradavice na kůži.

Kapecitabin registrovala agentura EMA pod názvem Xeloda, jakož i v různých generikách. Léčivý přípravek obsahující tegafur registrovala agentura EMA pod názvem Teysuno.

Některé léčivé přípravky obsahující tegafur a kapecitabin byly rovněž registrovány na vnitrostátní úrovni, stejně jako všechny léčivé přípravky obsahující fluoruracil a flucytosin.

Další informace o přezkumu

Přezkum byl zahájen v březnu 2019 na žádost francouzské agentury pro léčivé přípravky (ANSM) podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor odpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. Výbor PRAC následně vydal soubor doporučení.

Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která v období od 3. do 7. července 2020 vydala konečná právně závazná rozhodnutí týkající se dotčených léčiv, která jsou platná ve všech členských státech EU.