



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020. július 7.
EMA/402129/2020

Az Európai Gyógyszerügynökség ajánlásai a DPD-vizsgálatra vonatkozóan fluorouracillal, kapecitabinnal, tegafurral és flucitozinnal történő kezelést megelőzően

2020. április 30-án az EMA azt javasolta, hogy az injekcióban vagy infúzióban adott fluorouracillal, illetve hasonló gyógyszerekkel, kapecitabinnal és tegafurral végzett daganatellenes kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a betegeknél a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim esetleges hiányát.

Mivel a súlyos gombafertőzések flucitozinnal (egy másik, fluorouracilhoz hasonló gyógyszerrel) történő kezelését nem szabad késleltetni, nem szükséges a DPD-hiány vizsgálatának elvégzése a betegeknél a kezelés megkezdése előtt.

A teljes DPD-hiányban szenvedő betegek nem kaphatnak fluorouracilt. Részleges hiányban szenvedő betegeknél az orvos mérlegelheti a daganatellenes kezelés szokásosnál alacsonyabb dózisokban történő alkalmazását, vagy súlyos mellékhatások jelentkezése esetén leállíthatja a flucitozin kezelést.

Ezek az ajánlások nem vonatkoznak azokra a fluorouraciltartalmú gyógyszerekre, amelyeket olyan bőrbetegségek esetén alkalmaznak, mint például az aktinikus keratózis vagy szemölcsök, mivel a gyógyszer csak nagyon alacsony mennyiségben szívódik fel a bőrön keresztül.

Az általános populáció jelentős hányadánál fennáll a DPD-hiány,¹ amely enzim a fluorouracil és a vele rokon kapecitabin, tegafur és flucitozin gyógyszerek lebontásához szükséges. Ennek eredményeként a gyógyszerekkel történő kezelést követően a fluorouracil felhalmozódhat a vérben, ami súlyos és életveszélyes mellékhatásokhoz vezethet, például neutropéniához (a fertőzések leküzdéséhez szükséges fehérvérsejtek, a neutrofilek alacsony száma), neurotoxicitáshoz (az idegrendszer károsodása), súlyos hasmenéshez és sztomatitiszhez (a szájnyálkahártya gyulladása).

A betegek DPD-hiányát az uracil (a DPD által lebontott anyag) vérben lévő szintjének mérésével, vagy a DPD gén bizonyos mutációi (változások) meglétének ellenőrzésével lehet vizsgálni. Figyelembe kell venni a vonatkozó klinikai iránymutatásokat.

¹ Az európai populáció akár 9%-ában alacsony a működő DPD enzim szintje, 0,5%-uknál pedig teljesen hiányzik az enzim.



Tájékoztató a betegek számára

Fluorouracillal, kapecitabinnal vagy tegafurral történő kezelés

- Az injekció vagy infúzió (cseppinfúzió) formájában alkalmazott kapecitabinnal vagy tegafurral történő daganatellenes kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálatot kell végeznie annak ellenőrzésére, hogy az Ön szervezetében működik-e a DPD enzim.
- Ha Önnél ismertén teljes DPD-hiány áll fenn, akkor nem fogja megkapni ezeket a kezeléseket, mivel növelik a súlyos és életveszélyes mellékhatások kockázatát.
- Ha Önnél részleges DPD-hiány áll fenn, kezelőorvosa alacsony dózisban megkezdheti a kezelést, amely dózis súlyos mellékhatások hiányában növelhető.
- Amennyiben tudja, hogy részleges DPD-hiánya van, vagy ha valamelyik családtagja részleges vagy teljes DPD-hiányban szenved, konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi alkalmazni ezeket a gyógyszereket.
- Ha Önnél a fluorouracilt olyan bőrbetegségek kezelésére alkalmazzák, mint az aktinikus keratózis és a szemölcsök, nincs szükség DPD-tesztre, mivel a bőrön keresztül a szervezetbe felszívódó fluorouracil szintje nagyon alacsony.
- A kezelésre és a DPD-vizsgálatra vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Flucitozinnal történő kezelés

- A flucitozin a fluorouracillal rokon gyógyszer, amelyet súlyos élesztő- és gombafertőzések kezelésére alkalmaznak, beleértve a meningitisz (az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása) bizonyos formáit.
- Mivel a flucitozint esetleg sürgősen kell alkalmazni, a kezelés késleltetésének elkerülése érdekében nem szükséges a kezelés megkezdése előtti DPD-vizsgálat elvégzése (ami akár egy hétig is tarthat).
- Ha Önnél ismertén teljes DPD-hiány áll fenn, akkor az életveszélyes mellékhatások kockázata miatt nem kaphat flucitozint.
- Mellékhatások esetén kezelőorvosa mérlegelheti a flucitozinnal történő kezelés leállítását. Emellett kezelőorvosa a DPD-aktivitás vizsgálatát is fontolóra veheti, mivel a súlyos mellékhatások kockázata az alacsony DPD-aktivitással rendelkező betegeknél magasabb.
- Ha bármilyen kérdése van a kezelésével vagy a DPD-vizsgálattal kapcsolatban, forduljon orvosához.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

Fluorouracil, kapecitabin és tegafur

- Részleges vagy teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél a fluoropirimidinekkel (fluorouracil, kapecitabin, tegafur) végzett kezelés során fokozottan fennáll a súlyos toxicitás kockázata. Ezért a fluoropirimidinekkel végzett kezelés megkezdése előtt javasolt a fenotípus és/vagy genotípus vizsgálata.
- Ismertén teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél a fluorouracil-, kapecitabin-, illetve tegafurtartalmú gyógyszerekkel végzett kezelés ellenjavallt.

- Igazoltan részleges DPD-hiányban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a kisebb kezdeti dózis alkalmazását.
- A fluorouracil terápiás gyógyszer szintjének monitorozása jobb klinikai eredményekhez vezethet a folyamatos fluorouracil infúziókban részesülő betegeknél.

Flucitozin

- A flucitozinnal történő kezelés késleltetésének elkerülése érdekében nem szükséges a DPD-hiány vizsgálata a kezelés megkezdése előtt.
- Az életveszélyes toxicitás kockázata miatt a flucitozinnal történő kezelés ellenjavallt ismertén teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél.
- Gyógyszertoxicitás esetén mérlegelni kell a flucitozinnal történő kezelés leállítását. Ezenkívül fontolóra lehet venni a DPD-aktivitás meghatározását, ha igazoltan vagy gyaníthatóan fennáll a gyógyszer toxicitás.

Kétféle, egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (DHPC) került kiküldésre (egy DHPC a fluorouracilra, a kapecitabinra és a tegafurra vonatkozóan, valamint egy külön a flucitozinra vonatkozóan) azon egészségügyi szakemberek részére, akik a gyógyszereket felírják, kiadják vagy alkalmazzák. A DHPC-eket közzéteszik az EMA honlapjának [erre a célra fenntartott oldalán](#) is.

További információk a gyógyszerről

Ez a felülvizsgálat az injekcióban adott vagy a bőrön alkalmazott fluorouracil típusú gyógyszerekre, valamint a szájon át alkalmazott, kapecitabint és a tegafurt tartalmazó gyógyszerekre (úgynevezett fluorouracil-előanyagokra) vonatkozik, amelyek a szervezetben fluorouracillá alakulnak át. Ide tartozik az injekcióban vagy szájon át alkalmazott gombaellenes flucitozin is, amelynek egy része a szervezetben fluorouracillá alakul át.

Az injekció vagy infúzió formájában alkalmazott fluorouracilt és előanyagait különböző daganatok kezelésére alkalmazzák. Hatásukat az által fejtik ki, hogy kölcsönhatásba lépnek az új DNS előállításában résztvevő enzimekkel, ezáltal gátolják a daganatos sejtek szaporodását.

A bőrön alkalmazott fluorouracilt különböző bőrelváltozások, például aktinikus keratózis és a bőrszemölcsök esetén alkalmazzák.

A kapecitabint Xeloda márkanév alatt, valamint különféle generikus gyógyszerek formájában engedélyezték az Európai Gyógyszerügynökségen keresztül. Egy tegafurt tartalmazó gyógyszer Taysuno márkanév alatt kerül engedélyezésre az Európai Gyógyszerügynökségen keresztül.

Egyes tegafur- és kapecitabintartalmú gyógyszereket, valamint minden, fluorouracilt és flucitozint tartalmazó gyógyszert nemzeti szinten is engedélyeztek.

További információk az eljárásról

E felülvizsgálatot a Francia Gyógyszerügynökség (ANSM) kérelmére kezdeményezték 2019 márciusában, a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján.

A felülvizsgálatot a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatos kérdések értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki.

A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség állásfoglalását. A CHMP állásfoglalását továbbították az Európai Bizottság felé, amely 2020. július 3. és 7. között az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező érvényű határozatokat adott ki az érintett gyógyszerekre vonatkozóan.