



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020 m. liepos 7 d.  
EMA/402131/2020

## EMA rekomendacijos atlikti tyrimą dėl DPD prieš pradedant gydymą fluorouracilu, kapecitabinu, tegafuru ir flucitozinu

2020 m. balandžio 30 d. Europos vaistų agentūra (EMA) rekomendavo, prieš pradedant vėžio gydymą į veną švirkščiamu arba lašinamu fluorouracilu arba susijusiais vaistais kapecitabinu ir tegafuru, pacientams atlikti tyrimą dėl fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) trūkumo.

Kadangi sunkios formos grybelinių infekcijų gydymo flucitozinu (kitu su fluorouracilu susijusiu vaistu) negalima atidėti vėlesniam laikui, prieš pradedant gydymą šiuo vaistu, pacientams nereikia atlikti tyrimo dėl DPD trūkumo.

Pacientams, kurių organizme visiškai negaminama DPD, negalima skirti vaistų su fluorouracilu. Skirdamas gydymą pacientams, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, gydytojas gali apsvarstyti galimybę pradėti vėžio gydymą mažesnėmis nei įprasta vaisto dozėmis arba nutraukti gydymą flucitozinu, jeigu pasireikštų sunkus šalutinis poveikis.

Šios rekomendacijos netaikomos tiems vaistams su fluorouracilu, kurie vartojami ant odos tokioms būklėms kaip aktininė keratozė ir karpos gydyti, nes per odą įsisavinamas tik labai nedidelis vaisto kiekis.

Didelei daliai bendrosios populiacijos trūksta DPD<sup>1</sup>, kuri yra būtina tam, kad žmogaus organizmas pajėgtų suskaidyti fluorouracilą ir susijusius vaistus kapecitabiną, tegafurą ir flucitoziną. Todėl po gydymo šiais vaistais fluorouracilas gali kauptis pacientų kraujyje, dėl to jiems gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis, kaip antai neutropenija (sumažėjęs neutrofilų – tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, – kiekis), neurotoksiškumas (nervų sistemos pažeidimas), stiprus viduriavimas ir stomatitas (burnos gleivinės uždegimas).

DPD trūkumą pacientams galima ištirti nustatant uracilo (medžiagos, kurią DPD skaido) kiekį kraujyje arba patikrinant pacientą dėl tam tikrų DPD geno mutacijų (pakitimų). Reikia laikytis atitinkamų klinikinių gairių.

---

<sup>1</sup> Iki 9 proc. europidų organizme aktyvaus fermento DPD kiekis sumažėjęs, o visiškai nesigamina iki 0,5 proc. žmonių.



## **Informacija pacientams**

### ***Gydymas fluorouracilu, kapecitabinu arba tegafuru***

- Prieš pradėdamas vėžio gydymą švirkščiamu arba lašinamu fluorouracilu, kapecitabinu arba tegafuru, jūsų gydytojas turi atlikti tyrimą, kad nustatytų, ar jūs turite aktyvų fermentą DPD.
- Jeigu jums bus nustatytas visiškas DPD trūkumas, gydymas šiais vaistais jums nebus taikomas, nes dėl jų gali padidėti sunkaus ir gyvybei pavojingo šalutinio poveikio pavojus.
- Jeigu jums bus nustatytas dalinis DPD trūkumas, jūsų gydytojas gali pradėti gydymą nedidelėmis dozėmis, kurios gali būti padidintos, jeigu jums nepasireikš joks sunkus šalutinis poveikis.
- Jeigu žinote, kad turite dalinį DPD trūkumą arba jūsų šeimos nariui nustatytas dalinis arba visiškas DPD trūkumas, prieš pradėdami gydymą šiais vaistais, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.
- Jeigu vartojate ant odos tepamą fluorouracilą akčininei keratozei ar karpoms gydyti, jums DPD tyrimo atlikti nereikia, nes per odą įsivainamas labai nedidelis fluorouracilo kiekis.
- Jeigu iškiltų kokių nors klausimų dėl jums paskirto gydymo arba dėl DPD tyrimo, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

### ***Gydymas flucitozinu***

- Flucitozinas – tai su fluorouracilu susijęs vaistas, kuris vartojamas gydant sunkias mieliagybių sukeltas ir grybelines infekcijas, įskaitant tam tikrą formų meningitą (galvos ir stuburo smegenis supančių dangalų uždegimą).
- Kadangi gydymą flucitozinu gali tekti pradėti skubiai, tyrimo dėl DPD prieš gydymą šiuo vaistu atlikti nereikia (kuris gali užtrukti iki savaitės), kad gydymą šiuo vaistu būtų galima pradėti nedelsiant.
- Jeigu jums nustatytas visiškas DPD trūkumas, jums negalima vartoti flucitozino dėl gyvybei pavojingo šalutinio poveikio pavojaus.
- Pasireiškus šalutiniam poveikiui, jūsų gydytojas gali apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą flucitozinu. Jūsų gydytojas taip pat gali apsvarstyti galimybę atlikti tyrimą dėl DPD aktyvumo, nes, esant nedideliame DPD aktyvumui, sunkaus šalutinio poveikio pavojus didesnis.
- Jeigu iškiltų kokių nors klausimų dėl jums paskirto gydymo arba dėl DPD tyrimo, pasitarkite su savo gydytoju.

## **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

### ***Fluorouracilas, kapecitabinas ir tegafuras***

- Taikant gydymą fluoropirimidiniais (fluorouracilu, kapecitabinu, tegafuru), pacientams, kuriems nustatytas dalinis arba visiškas DPD trūkumas, yra didesnis sunkaus toksinio poveikio pavojus. Todėl rekomenduojama, prieš pradėdant gydymą fluoropirimidiniais, pacientams atlikti tyrimą dėl fenotipo ir (arba) genotipo.
- Pacientams, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas, negalima taikyti gydymo vaistais, kurių sudėtyje yra fluorouracilo, kapecitabino arba tegafuro.
- Pacientams, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, gali teikti skirti mažesnę pradinę dozę.

- Fluorouracilo koncentracijos kraujyje stebėjimas gali padėti pasiekti geresnių klinikinių rezultatų gydant pacientus, kuriems atliekamos nepertraukiamos fluorouracilo infuzijos.

### **Flucitozinas**

- Prieš pradėdant gydymą flucitoziniu, nebūtina atlikti tyrimo dėl DPD trūkumo, kad gydymą šiuo vaistu būtų galima pradėti nedelsiant.
- Dėl gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojaus gydymo flucitoziniu negalima taikyti pacientams, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas.
- Pasireiškus toksiniam vaisto poveikiui, gydymą flucitoziniu gali tekti nutraukti. Patvirtinus arba įtariant vaisto toksinį poveikį, galima atlikti tyrimą dėl DPD aktyvumo.

Sveikatos priežiūros specialistams, kurie skiria, išduoda arba leidžia šiuos vaistus pacientams, išsiųsti du tiesioginiai pranešimai sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) (DHPC dėl fluorouracilo, kapecitabino ir tegafuro ir DHPC dėl flucitozino). Šie tiesioginiai pranešimai sveikatos priežiūros specialistams taip pat paskelbti tam skirtame EMA svetainės [tinklalapyje](#).

---

### **Daugiau informacijos apie vaistą**

Ši peržiūros procedūra susijusi su švirkščiamais arba ant odos tepamais vaistais su fluorouracilu, taip pat su per burną vartojamais vaistais, kurių sudėtyje yra kapecitabino ir tegafuro (vadinamaisiais fluorouracilo provaistais), kurie žmogaus organizme pavirsta į fluorouracilą. Ši peržiūra taip pat apima švirkščiamą ir per burną vartojamą priešgrybelinį vaistą flucitoziną, kurio dalis žmogaus organizme pavirsta į fluorouracilą.

Į veną švirkščiamu arba lašinamu fluorouracilu ir vaistais, kurių sudėtyje yra fluorouracilo provaistų, gydomas įvairių formų vėžys. Šie vaistai slopina fermentų, kurie dalyvauja formuojantis naujai DNR, aktyvumą ir taip neleidžia vėžinėms ląstelėms augti.

Ant odos tepamu fluorouracilu gydomos įvairios odos ligos, kaip antai aktininė keratozė ir odos karpas.

Kapecitabinas įregistruotas per EMA prekiniu pavadinimu Xeloda, taip pat įvairių generinių vaistų forma. Vaistas, kurio sudėtyje yra tegafuro, įregistruotas per EMA prekiniu pavadinimu Teysuno.

Kai kurie vaistai, kurių sudėtyje yra tegafuro ir kapecitabino, taip pat visi vaistai su fluorouracilu ir flucitoziniu įregistruoti nacionaliniu lygmeniu.

### **Daugiau informacijos apie procedūrą**

Peržiūra pradėta 2019 m. kovo mėn., Prancūzijos vaistų agentūros (ANSM) prašymu, vadovaujantis [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#).

Pirmiausia peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, – kuris parengė kelias rekomendacijas.

PRAC rekomendacijos nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kuris yra atsakingas už klausimus, susijusius su žmonėms skirtais vaistais; jis priėmė Agentūros nuomonę.

CHMP nuomonė buvo persiūsta Europos Komisijai, kuri 2020 m. liepos 3–7 d. paskelbė visose ES valstybėse narėse taikytinus teisiškai privalomus galutinius sprendimus dėl minėtų vaistų.