



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2020. gada 7. jūlijs
EMA/402110/2020

EMA ieteikumi DPD analīzēm pirms ārstēšanas ar fluoruracilu, kapecitabīnu, tegafūru un flucitozīnu

EMA 2020. gada 30. aprīlī ieteica pirms vēža ārstēšanas uzsākšanas ar fluoruracila injekcijām vai infūzijām (pilieninfūzijām) vai ar radniecīgām zālēm — kapecitabīnu un tegafūru — pacientiem veikt analīzes enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) trūkuma konstatēšanai.

Tā kā smagu sēnīšinfekciju ārstēšanu ar flucitozīnu (citām fluoruracilam radniecīgām zālēm) nedrīkst atlikt, DPD deficīta noteikšana pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas nav vajadzīga.

Pacientam ar pilnīgu DPD deficītu fluoruracilu saturošas zāles nedrīkst lietot. Pacientiem ar daļēju deficītu ārsts drīkst apsvērt vēža ārstēšanas uzsākšanu ar mazākām devām nekā parasti vai pārtraukt flucitozīna terapiju, ja rodas smagas blakusparādības.

Šie ieteikumi neattiecas uz fluoruracilu saturošām zālēm, kuras lieto uz ādas tādu slimību kā aktīniskā keratoze un kārpas ārstēšanai, jo caur ādu uzsūcas tikai ļoti neliels zāļu daudzums.

Nozīmīgai daļai vispārējās populācijas ir DPD deficīts.¹ Šis enzīms ir nepieciešams fluoruracila un tam radniecīgo zāļu kapecitabīna, tegafūra un flucitozīna sašķelšanai. Līdz ar to pēc ārstēšanas ar šīm zālēm fluoruracils var uzkrāties šo cilvēku asinīs, izraisot smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības, piemēram, neitropēniju (mazu skaitu neitrofilo leikocītu, balto asins šūnu, kas nepieciešamas, lai cīnītos pret infekciju), neirotoksicitāti (nervu sistēmas bojājumu), smagu caureju un stomatītu (mutes gļotādas iekaisumu).

Pacientiem DPD deficītu var noteikt, mērot asinīs uracila (vielas, kuru šķēļ DPD) līmeni vai arī nosakot noteiktu mutāciju (izmaiņu) esamību DPD kodējošā gēnā. Jāņem vērā atbilstošas klīniskās pamatnostādnes.

Informācija pacientiem

Ārstēšana ar fluoruracilu, kapecitabīnu vai tegafūru

- Pirms vēža ārstēšanas uzsākšanas ar fluoruracila injekcijām vai infūzijām (ievadīšanai vēnā pa pilienam), kā arī ar kapecitabīnu vai tegafūru, jūsu ārstam jāveic analīze, lai noteiktu, vai jums ir aktīvs DPD enzīms.
- Ja jums tiks diagnosticēts pilnīgs DPD trūkums, jums šīs zāles netiks dotas, jo tās var palielināt smagu un dzīvībai bīstamu blakusparādību risku.

¹Līdz 9 % baltās rases pārstāvju ir zems aktīva DPD enzīma līmenis, un līdz 0,5 % šo cilvēku nemaz nav minētā enzīma.



- Ja jums ir daļējs DPD deficīts, jūsu ārsts drīkst sākt ārstēšanu ar mazām devām, kuras var palielināt, ja nav radušās būtiskas blakusparādības.
- Ja jūs zināt, ka jums ir daļējs DPD deficīts vai ja kādam jūsu ģimenes loceklim ir daļējs vai pilnīgs DPD deficīts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Ja jūs uzklājat fluoruracilu uz ādas, lai ārstētu tādas ādas slimības kā aktīniskā keratoze un kārpas, jums nav jāveic DPD analīze, jo caur ādu organismā uzsūcas ļoti neliels fluoruracila daudzums.
- Ja jums rodas kādi jautājumi par ārstēšanu vai par DPD analīzēm, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšana ar flucitozīnu

- Flucitozīns ir fluoruracilam radniecīgas zāles, kuras lieto smagu rauga sēnīšu un sēnīšu infekciju, kā arī dažu meningītu (galvas un muguras smadzenes apņemšo membrānu iekaisuma) formu ārstēšanai.
- Tā kā flucitozīns var būt jālieto neatliekamā kārtā, DPD analīze pirms ārstēšanas (kuras veikšanai var būt vajadzīga pat viena nedēļa) nav nepieciešama, lai neaizkavētu ārstēšanas uzsākšanu.
- Ja jums ir diagnosticēts pilnīgs DPD deficīts, dzīvībai bīstamu blakusparādību dēļ jūs nedrīkstat lietot flucitozīnu.
- Ja rodas blakusparādības, jūsu ārsts var apsvērt flucitozīna terapijas pārtraukšanu. Ārsts var apsvērt arī DPD aktivitātes noteikšanu, jo smagu blakusparādību risks pacientiem ar zemu DPD aktivitāti ir lielāks.
- Ja jums rodas kādi jautājumi par ārstēšanu vai par DPD analīzēm, konsultējieties ar ārstu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Fluoruracils, kapecitabīns un tegafūrs

- Pacientiem ar daļēju vai pilnīgu DPD deficītu ārstēšanas laikā ar fluorpirimidīniem (fluoruracilu, kapecitabīnu, tegafūru) ir palielināts smagas toksicitātes risks. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas ar fluorpirimidīniem ieteicams veikt fenotipa un/vai genotipa analīzi.
- Ārstēšana ar fluoruracilu, kapecitabīnu vai tegafūru saturošām zālēm ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir diagnosticēts pilnīgs DPD deficīts.
- Pacientiem, kuriem konstatēts daļējs deficīts, jāapsver sākumdevas samazināšana.
- Fluoruracila terapeitiska zāļu uzraudzība var uzlabot klīniskos iznākumus pacientiem, kuri pastāvīgi saņem fluoruracila infūzijas.

Flucitozīns

- Analīze DPD deficīta noteikšanai pirms ārstēšanas nav nepieciešama, lai izvairītos no flucitozīna terapijas uzsākšanas aizkavēšanas.
- Ārstēšana ar fluciotīnu dzīvībai bīstamas toksicitātes dēļ ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir diagnosticēts pilnīgs DPD deficīts.
- Zāļu izraisītas toksicitātes gadījumā jāapsver flucitozīna terapijas pārtraukšana. Ja ir apstiprināta vai iespējama zāļu izraisīta toksicitāte, var apsvērt DPD aktivitātes noteikšanu.

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri izraksta, izsniedz vai lieto šīs zāles, ir nosūtītas divas veselības aprūpes speciālistiem paredzētas vēstules (viena DHPC par fluoruracilu, kapecitabīnu un tegafūru un atsevišķa DHPC par flucitozīnu). DHPC ir publicētas arī [īpašā lapā](#) EMA tīmekļa vietnē.

Papildinformācija par zālēm

Pārskatīšanas procedūra attiecas uz fluoruracilu saturošām zālēm, kuras lieto injekciju veidā vai uz ādas, kā arī uz iekšķīgi lietotām kapecitabīnu un tegafūru saturošām zālēm (tā sauktajām fluoruracila priekšzālēm), kuras organismā pārveidojas par fluoruracilu. Tā ietver arī pretsēnīšu līdzekli flucitozīnu, ko ievada injekciju veidā vai lieto iekšķīgi un kurš organismā daļēji pārveidojas par fluoruracilu.

Injekciju vai infūziju veidā ievadītu fluoruracilu un tā priekšzāles lieto dažādu Jaundabīgo audzēju ārstēšanai. Tās darbojas, ietekmējot jaunas DNS sintēzē iesaistītos enzīmus un tādējādi bloķējot vēža šūnu augšanu.

Uzklājot uz ādas, fluoruracilu lieto dažādu ādas slimību, piemēram, aktīniskās keratozes un ādas kārpas, ārstēšanai.

Kapecitabīns ir reģistrēts EMA ar zīmolu Xeloda, kā arī dažādu patentbrīvu zāļu veidā. Tegafūru saturošas zāles ir reģistrētas EMA ar zīmolu Teysuno.

Dažas tegafūru un kapecitabīnu saturošas zāles ir reģistrētas arī valsts līmenī, tāpat kā visas fluoruracilu un flucitozīnu saturošas zāles.

Vairāk par procedūru

Pārskatīšanu uzsāka 2019. gada martā pēc Francijas Zāļu aģentūras (ANSM) pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Vispirms pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīgā komiteja, un tā sagatavoja ieteikumu kopu.

PRAC sagatavotie ieteikumi tika pārsūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP), kas ir atbildīga par cilvēku lietošanai paredzēto zāļu jautājumiem un kas pieņēma Aģentūras atzinumu. CHMP nosūtīja atzinumu Eiropas Komisijai, kas starp 2020. gada 3. un 7. jūliju izdeva par attiecīgajām zālēm galīgos juridiski saistošos lēmumus, kuri piemērojami visās ES dalībvalstīs.