



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 lipca 2020 r.
EMA/402113/2020

Zalecenia Europejskiej Agencji Leków w zakresie badań w kierunku DPD przed zastosowaniem leczenia fluorouracyłem, kapecytabiną, tegafurem i flucytozyną

W dniu 30 kwietnia 2020 r. EMA zaleciła, żeby przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego fluorouracyłem podawanym we wstrzyknięciu lub wlewie (kroplówce), a także przed rozpoczęciem leczenia podobnymi lekami — kapecytabiną i tegafurem — u pacjentów zostało wykonane badanie w kierunku niewystępowania enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD).

Jako że w przypadku ciężkich zakażeń grzybiczych nie należy opóźniać włączenia leczenia flucytozyną (kolejnym lekiem podobnym do fluorouracylu), badanie pacjentów w kierunku niedoboru DPD przed rozpoczęciem leczenia nie jest konieczne.

Pacjenci z całkowitym brakiem DPD nie mogą otrzymywać żadnych leków pochodnych fluorouracylu. W przypadku pacjentów z niedoborem częściowym lekarz może włączyć leczenie przeciwnowotworowe w dawkach mniejszych niż normalne albo przerwać leczenie flucytozyną, jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane.

Zalecenia te nie odnoszą się do leków pochodnych fluorouracylu stosowanych na skórę w leczeniu takich chorób jak rógowacenie słoneczne (starcze) i brodawki, ponieważ przez skórę wchłaniają się jedynie niewielkie ilości leku.

Niedobór DPD występuje u znacznego odsetka populacji ogólnej¹ — enzym ten odpowiada za rozkład fluorouracylu i podobnych leków (kapecytabiny, tegafuru i flucytozyny). Po zastosowaniu leczenia tymi lekami na skutek niedoboru DPD fluorouracyl może gromadzić się we krwi i prowadzić do wystąpienia ciężkich oraz zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak: neutropenia (niska liczba neutrofilów, czyli rodzaju krwinek białych niezbędnych do zwalczania zakażeń), neurotoksyczność (uszkodzenie układu nerwowego), ciężka postać biegunki i zapalenie jamy ustnej (zapalenie błon wyściełających usta).

Niedobór DPD u pacjentów można badać przez oznaczanie stężenia uracylu (substancji rozkładanej przez DPD) we krwi lub sprawdzanie obecności niektórych mutacji (zmian) w genie kodującym DPD. Należy uwzględnić odpowiednie wytyczne kliniczne.

¹ Nawet u 9% populacji odmiany kaukaskiej stężenia działającego enzymu DPD są niskie, a u 0,5% — enzym ten w ogóle nie występuje.



Informacje dla pacjentów

Leczenie fluorouracylem, kapecytabiną lub tegafurem

- Przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego fluorouracylem podawanym we wstrzyknięciu lub wlewie (kroplówce), kapecytabiną lub tegafurem lekarz powinien wykonać badanie potwierdzające działanie enzymu DPD u pacjenta.
- W przypadku potwierdzonego całkowitego braku DPD nie należy podawać tych leków, ponieważ zwiększają one ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych.
- W przypadku częściowego niedoboru DPD lekarz może rozpocząć leczenie mniejszymi dawkami, które mogą być zwiększone, jeśli nie występują poważne działania niepożądane.
- W przypadku potwierdzonego częściowego niedoboru DPD u pacjenta lub u członka jego rodziny należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem tych leków.
- W przypadku stosowania fluorouracylu na skórę w leczeniu takich chorób jak rógowacenie słoneczne (starce) i brodawki wykonanie badania w kierunku DPD nie jest konieczne, ponieważ ilość fluorouracylu wchłanianego przez skórę do organizmu jest niewielka.
- W przypadku pytań dotyczących leczenia lub badań w kierunku DPD należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie flucytozyną

- Flucytozyna to lek podobny do fluorouracylu, stosowany w leczeniu ciężkich zakażeń drożdżakowych i grzybiczych, w tym niektórych postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenia błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy).
- Ponieważ podanie flucytozyny może mieć charakter pilny, badanie w kierunku DPD (które może potrwać do tygodnia) przed leczeniem nie jest wymagane, aby uniknąć opóźnień we włączeniu leczenia.
- W przypadku potwierdzonego całkowitego niedoboru DPD nie należy podawać flucytozyny ze względu na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu działań niepożądanych.
- W przypadku pojawienia się działań niepożądanych lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia flucytozyną. Lekarz może też rozważyć oznaczenie aktywności DPD, ponieważ ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych jest wyższe u pacjentów z niską aktywnością DPD.
- W przypadku pytań dotyczących leczenia lub badań w kierunku DPD należy zwrócić się do lekarza.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

Fluorouracyl, kapecytabina i tegafur

- U pacjentów z częściowym albo całkowitym niedoborem DPD występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych podczas leczenia fluoropirymidynami (fluorouracylem, kapecytabiną, tegafurem). Dlatego przed rozpoczęciem tego leczenia zaleca się wykonanie fenotypowania lub genotypowania.
- Leczenie lekami zawierającymi fluorouracyl, kapecytabinę lub tegafur jest przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD.

- U pacjentów z potwierdzonym częściowym niedoborem DPD można rozważyć zmniejszenie dawki początkowej.
- Terapia monitorowana stężeniem fluorouracylu we krwi może dać lepsze wyniki kliniczne u pacjentów przyjmujących wlewy ciągłe fluorouracylu.

Flucytozyna

- Badanie w kierunku niedoboru DPD przed rozpoczęciem leczenia nie jest wymagane, aby uniknąć opóźnień we włączeniu leczenia flucytozyną.
- Leczenie flucytozyną jest przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD ze względu na ryzyko wystąpienia zagrażających życiu działań toksycznych.
- W przypadku wystąpienia toksycznych działań leku należy rozważyć przerwanie leczenia flucytozyną. W przypadku potwierdzenia lub podejrzenia toksycznych działań leku można rozważyć oznaczenie aktywności DPD.

Pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym, wydającym lub podającym leki przekazane zostały dwa bezpośrednie pisma (jedno DHPC dotyczące fluorouracylu, kapecytabiny i tegafuru oraz oddzielne pismo dotyczące flucytozyny). Pisma zostały też opublikowane na [specjalnej stronie internetowej](#) w witrynie EMA.

Więcej informacji o leku

Procedura oceny dotyczy leków zawierających fluorouracyl, podawanych we wstrzyknięciu albo przeznaczonych do stosowania na skórę, a także leków zawierających kapecytabinę i tegafur do przyjmowania doustnego (tzw. proleki fluorouracylu), które przekształcają się w organizmie we fluorouracyl. Procedura obejmuje też flucytozynę, lek przeciwwgrzybiczy, który podaje się we wstrzyknięciach lub doustnie, a którego część przekształca się w organizmie we fluorouracyl.

Fluorouracyl podawany we wstrzyknięciu lub wlewie i jego proleki są stosowane w leczeniu różnego typu nowotworów. Oddziałują one na enzymy uczestniczące w wytwarzaniu nowego DNA, blokując w ten sposób wzrost komórek nowotworowych.

Fluorouracyl stosowany na skórę jest używany w leczeniu różnych chorób skóry, takich jak rogowacenie słoneczne (starcze) i brodawki.

Kapecytabina została dopuszczona do obrotu przez EMA pod nazwą handlową Xeloda, a także jako różne leki generyczne. Lek zawierający tegafur został dopuszczony do obrotu przez EMA pod nazwą handlową Teysuno.

Niektóre leki zawierające tegafur i kapecytabinę dopuszczono też do obrotu na poziomie krajowym, podobnie jak wszystkie leki zawierające fluorouracyl i flucytozynę.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę oceny wszczęto w marcu 2019 r. na wniosek francuskiego urzędu ds. leków (ANSM), zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Oceny dokonał najpierw Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), który odpowiada za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi. Opracował on zestaw zaleceń.

Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która między 3 a 7 lipca 2020 r. wydała ostateczne, prawnie wiążące decyzje dotyczące leków ujętych w procedurze, mające zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.