



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 iulie 2020
EMA/402115/2020

Recomandările EMA cu privire la testarea DPD înainte de tratamentul cu fluorouracil, capecitabină, tegafur și flucitozină

La 30 aprilie 2020, EMA a recomandat testarea pacienților pentru a verifica absența enzimei dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) înainte de începerea tratamentului oncologic cu fluorouracil, administrat prin injecție sau perfuzie (picurare), sau cu medicamentele înrudite capecitabină și tegafur.

Întrucât tratamentul cu flucitozină (alt medicament înrudit cu fluorouracilul) pentru infecții fungice severe trebuie inițiat fără întârziere, nu este obligatorie testarea pacienților pentru a verifica deficiența de DPD înainte de începerea tratamentului.

Pacienților cu deficiență totală de DPD nu trebuie să li se administreze niciun medicament care conține fluorouracil. În cazul pacienților cu deficiență parțială, medicul poate lua în considerare începerea tratamentului oncologic cu doze mai mici decât cele obișnuite sau oprirea tratamentului cu flucitozină dacă apar reacții adverse severe.

Aceste recomandări nu se aplică în cazul medicamentelor care conțin fluorouracil utilizate pe piele pentru afecțiuni precum cheratoză actinică și negi, întrucât prin piele se absorb doar niveluri foarte scăzute de medicament.

Un procent semnificativ din populația generală are deficiență de DPD¹, o enzimă necesară pentru descompunerea fluorouracilului și a medicamentelor înrudite capecitabină, tegafur și flucitozină. În consecință, în urma tratamentului cu aceste medicamente, fluorouracilul se poate acumula în sânge, ducând la reacții adverse severe și care pun în pericol viața, cum ar fi neutropenie (niveluri scăzute de neutrofile, un tip de globule albe necesare pentru combaterea infecțiilor), neurotoxicitate (deteriorarea sistemului nervos), diaree severă și stomatită (inflamarea mucoasei bucale).

Pacienții pot fi testați pentru deficiența de DPD prin măsurarea nivelului de uracil (o substanță descompusă de DPD) din sânge sau prin verificarea prezenței anumitor mutații (modificări) la nivelul genei pentru DPD. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice relevante.

¹ Până la 9 % din populația caucaziană prezintă niveluri scăzute de enzimă DPD funcțională, iar unui procent de până la 0,5 % îi lipsește complet această enzimă.



Informații pentru pacienți

Tratamentul cu fluorouracil, capecitabină sau tegafur

- Înainte de începerea tratamentului oncologic cu fluorouracil administrat prin injecție sau perfuzie (picurare), cu capecitabină sau cu tegafur, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze o analiză pentru a vedea dacă aveți enzima DPD funcțională.
- Dacă aveți deficiență totală cunoscută de DPD, nu vi se vor administra aceste tratamente deoarece vor mări riscul de reacții adverse severe și care pun în pericol viața.
- Dacă aveți deficiență parțială de DPD, medicul dumneavoastră poate începe tratamentul cu doze mici, care pot fi mărite dacă nu apar reacții adverse grave.
- Dacă știți că aveți deficiență parțială de DPD sau dacă aveți un membru al familiei cu deficiență parțială sau totală de DPD, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua aceste medicamente.
- Dacă utilizați fluorouracil cu aplicare pe piele pentru afecțiuni cum ar fi cheratoză actinică și negi, nu este necesar să faceți un test DPD, deoarece nivelul de fluorouracil absorbit prin piele în organism este foarte scăzut.
- Dacă aveți întrebări legate de tratament sau de testarea DPD, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Tratamentul cu flucitozină

- Flucitozina este un medicament înrudit cu fluorouracilul, care se folosește pentru tratarea infecțiilor severe provocate de fungi și levuri, inclusiv a unor forme de meningită (inflamarea membranelor care înconjoară creierul și măduva spinării).
- Deoarece poate fi necesar ca flucitozina să fie administrată urgent, testarea DPD (care poate dura până la o săptămână) înaintea tratamentului nu este obligatorie, pentru a evita orice întârziere în inițierea tratamentului.
- Dacă aveți deficiență totală cunoscută de DPD, nu trebuie să vi se administreze flucitozină, din cauza riscului de reacții adverse care pun în pericol viața.
- În cazul reacțiilor adverse, medicul poate lua în considerare oprirea tratamentului cu flucitozină. De asemenea, medicul poate lua în considerare testarea activității DPD, deoarece riscul de reacții adverse severe este mai mare la pacienții cu activitate DPD scăzută.
- Dacă aveți întrebări legate de tratament sau de testarea DPD, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Fluorouracil, capecitabină și tegafur

- Pacienții cu deficiență parțială sau totală de DPD sunt expuși unui risc mare de toxicitate severă în timpul tratamentului cu fluoropirimidine (fluorouracil, capecitabină, tegafur). Prin urmare, se recomandă fenotiparea și/sau genotiparea înainte de începerea tratamentului cu fluoropirimidine.
- Tratamentul cu medicamente care conțin fluorouracil, capecitabină sau tegafur este contraindicat la pacienții cu deficiență totală cunoscută de DPD.

- La pacienții la care s-a identificat deficiența parțială de DPD trebuie avută în vedere o doză inițială redusă.
- Monitorizarea terapeutică a fluorouracilului poate îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cărora li se administrează fluorouracil în perfuzie continuă.

Flucitozină

- Nu este obligatorie testarea pentru deficiența de DPD înainte de începerea tratamentului cu flucitozină, pentru a evita întârzierile în începerea tratamentului.
- Tratamentul cu flucitozină este contraindicat la pacienții cu deficiență totală cunoscută de DPD, din cauza riscului de toxicitate care pune în pericol viața.
- În caz de toxicitate a medicamentului, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului cu flucitozină. Poate fi avută în vedere determinarea activității DPD atunci când toxicitatea medicamentului este confirmată sau suspectată.

Au fost transmise două comunicări directe (una pentru fluorouracil, capecitabină și tegafur și una separată pentru flucitozină) către profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu, eliberează sau administrează aceste medicamente. Comunicările au fost publicate și pe site-ul EMA, pe o [pagină dedicată](#).

Informații suplimentare despre medicament

Reevaluarea vizează medicamentele care conțin fluorouracil administrate prin injecție sau aplicate pe piele, precum și medicamentele care conțin capecitabină și tegafur administrate pe cale orală (așa-numitele promedicamente ale fluorouracilului), care se transformă în fluorouracil în organism. Reevaluarea vizează și medicamentul antifungic flucitozină, care se administrează prin injecție sau pe cale orală, o parte din acesta transformându-se în fluorouracil în organism.

Fluorouracilul administrat prin injecție sau perfuzie și promedicamentele sale se utilizează pentru tratarea a diverse tipuri de cancer. Ele acționează interferând cu enzimele implicate în sinteza de ADN nou, blocând astfel dezvoltarea celulelor canceroase.

Fluorouracilul aplicat pe piele se utilizează pentru diverse afecțiuni ale pielii, cum ar fi cheratoză actinică și negi.

Capecitabina a fost autorizată prin EMA sub denumirea comercială Xeloda, precum și ca diverse medicamente generice. Un medicament care conține tegafur a fost autorizat prin EMA sub denumirea comercială Teysuno.

De asemenea, unele medicamente care conțin tegafur și capecitabină au fost autorizate la nivel național, la fel ca toate medicamentele care conțin fluorouracil și flucitozină.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea a fost inițiată în martie 2019, la solicitarea autorității franceze de reglementare în domeniul medicamentelor (ANSM), în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

Reevaluarea a fost efectuată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), care răspunde de evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman și care a formulat o serie de recomandări.

Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care răspunde de chestiunile legate de medicamentele de uz uman și care a adoptat avizul agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care între 3 iulie și 7 iulie 2020 a emis decizii finale obligatorii din punct de vedere juridic pentru medicamentele vizate, aplicabile în toate statele membre ale UE.