



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. srpnja 2020.
EMA/402128/2020

Preporuke EMA-e za testiranje na DPD prije liječenja fluorouracilom, kapecitabinom, tegafurom i flucitozinom

Dana 30. travnja 2020. EMA je donijela preporuku da se bolesnici prije početka liječenja raka fluorouracilom koji se primjenjuje injekcijom ili infuzijom (ukapavanje) ili srodnim lijekovima, kapecitabinom i tegafurom, trebaju testirati na nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Budući da se liječenje teških gljivičnih infekcija flucitozinom (drugim lijekom srodnim fluorouracilu) ne smije odgađati, nije potrebno testiranje bolesnika na nedostatak DPD-a prije početka liječenja.

Bolesnicima s potpunim nedostatkom DPD-a ne smiju se davati lijekovi koji sadrže fluorouracil. U slučaju bolesnika s djelomičnim nedostatkom lijeka može razmotriti početak liječenja raka nižim dozama od uobičajenih ili prekinuti liječenje flucitozinom ako dođe do pojave ozbiljnih nuspojava.

Ove se preporuke ne primjenjuju na lijekove koji sadrže fluorouracil koji se primjenjuju na koži za stanja poput aktiničke keratoze i bradavica s obzirom na to da se kroz kožu apsorbiraju samo niske razine lijeka.

Znatan udio stanovništva ima nedostatak DPD-a¹ koji je potreban za razgradnju fluorouracila i srodnih lijekova, kapecitabina, tegafura i flucitozina. Zbog toga se, nakon liječenja tim lijekovima, fluorouracil može nakupiti u krvi što dovodi do ozbiljnih i po život opasnih nuspojava kao što su neutropenija (niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica potrebnih za borbu protiv infekcije), neurotoksičnost (oštećenje živčanog sustava), težak proljev i stomatitis (upala sluznice usta).

Bolesnike se može testirati na nedostatak DPD-a mjerenjem razine uracila (tvari koju razgrađuje DPD) u krvi ili provjerom prisutnosti određenih mutacija (promjena) u genu za DPD. Potrebno je uzeti u obzir relevantne kliničke smjernice.

Informacije za bolesnike

Liječenje fluorouracilom, kapecitabinom ili tegafurom

- Prije početka liječenja raka fluorouracilom koji se daje injekcijom ili infuzijom (ukapavanje), kapecitabinom ili tegafurom, vaš liječnik mora provesti testiranje kako bi provjerio imate li funkcionalan enzim DPD.

¹ Do 9 % bijelaca ima niske razine funkcionalnog enzima DPD, a u do 0,5 % njih enzim potpuno nedostaje.



- Ako imate potpuni nedostatak DPD-a, nećete primati ove terapije jer će se njima povećati rizik od ozbiljnih i po život opasnih nuspojava.
- Ako imate djelomičan nedostatak DPD-a, liječnik može započeti liječenje malim dozama, koje se mogu povećati ako nema ozbiljnih nuspojava.
- Ako znate da imate djelomični nedostatak DPD-a ili ako imate člana obitelji s djelomičnim ili potpunim nedostatkom DPD-a, prije uzimanja tih lijekova obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.
- Ako upotrebljavate fluorouracil koji se primjenjuje na kožu za stanja kao što su aktinička keratoza i bradavice, testiranje na DPD nije potrebno jer je razina fluorouracila koja se apsorbira kroz kožu u tijelo vrlo niska.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju ili testiranju na DPD, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Liječenje flucitozinom

- Flucitozin je lijek srodan fluorouracilu i primjenjuje se za liječenje teških infekcija uzrokovanih kvašćevim gljivicama i gljivičnih infekcija, uključujući neke oblike meningitisa (upala membrana koje obavijaju mozak i kralježničnu moždinu).
- Budući da će možda biti potrebno hitno davati flucitozin, nije potrebno testiranje na DPD prije liječenja (koje može trajati do tjedan dana) kako bi se izbjeglo odgađanje početka liječenja.
- Ako imate potpuni nedostatak DPD-a, ne smijete uzimati flucitozin zbog rizika od nuspojava opasnih po život.
- U slučaju nuspojava liječnik može razmotriti prekid liječenja flucitozinom. Vaš liječnik može razmotriti i testiranje aktivnosti DPD-a jer je rizik od ozbiljnih nuspojava veći u bolesnika s niskom aktivnosti DPD-a.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju ili testiranju na DPD, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

Fluorouracil, kapecitabin i tegafur

- Bolesnici s djelomičnim ili potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su povećanom riziku od teške toksičnosti tijekom liječenja fluoropirimidinima (fluorouracil, kapecitabin, tegafur). Stoga se prije početka liječenja fluoropirimidinima preporučuje fenotipsko i/ili genotipsko testiranje.
- Liječenje lijekovima koji sadrže fluorouracil, kapecitabin ili tegafur kontraindicirano je u bolesnika s potpunim nedostatkom DPD-a.
- U bolesnika s utvrđenim djelomičnim nedostatkom DPD-a potrebno je razmotriti smanjenje početne doze.
- Terapijsko praćenje lijeka koji sadrži fluorouracil može poboljšati kliničke ishode u bolesnika koji primaju kontinuirane infuzije fluorouracila.

Flucitozin

- Kako bi se izbjeglo odgađanje početka liječenja flucitozinom, nije potrebno provesti testiranje na nedostatak DPD-a prije liječenja.

- Liječenje flucitozinom kontraindicirano je u bolesnika s potpunim nedostatkom DPD-a zbog rizika od toksičnosti opasne po život.
- U slučaju toksičnosti lijeka potrebno je razmotriti prekid liječenja flucitozinom. Može se razmotriti određivanje aktivnosti DPD-a ako je toksičnost lijeka potvrđena ili se sumnja na nju.

Zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju lijekove dostavljene su dvije izravne obavijesti zdravstvenim radnicima (jedna obavijest zdravstvenim radnicima za fluorouracil, kapecitabin i tegafur te zasebna za flucitozin). Izravne obavijesti zdravstvenim radnicima objavljene su i na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

Više o lijeku

Pregled se odnosi na lijekove koji sadrže fluorouracil i daju se injekcijom ili se primjenjuju na kožu, kao i na lijekove koji sadrže kapecitabin i tegafur koji se uzimaju kroz usta (takozvani prolijeckovi fluorouracila) i u tijelu se pretvaraju u fluorouracil. Također obuhvaća antimikotik flucitozin koji se daje injekcijom ili kroz usta, a dio lijeka u tijelu se pretvara u fluorouracil.

Fluorouracil koji se daje injekcijom ili infuzijom i njegovi prolijeckovi upotrebljavaju se za liječenje različitih vrsta raka. Djeluju na način da ometaju enzime uključene u stvaranje novog DNK te time blokiraju rast stanica raka.

Fluorouracil se nanosi na kožu kod različitih stanja kože kao što su aktinička keratoza i bradavice na koži.

Kapecitabin je odobrila EMA pod zaštićenim nazivom Xeloda kao i u obliku različitih generičkih lijekova. Lijek koji sadrži tegafur odobrila je EMA pod zaštićenim nazivom Teysuno.

Neki lijekovi koji sadrže tegafur i kapecitabin odobreni su i na nacionalnoj razini, kao i svi lijekovi koji sadrže fluorouracil i flucitozin.

Više o postupku

Pregled je započeo u ožujku 2019. na zahtjev Francuske agencije za lijekove i medicinske proizvode (ANSM) u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Pregled je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je donio niz preporuka.

Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji, koja je u razdoblju od 3. do 7. srpnja 2020. donijela konačne pravno obvezujuće odluke o predmetnim lijekovima koje se primjenjuju u svim državama članicama EU-a.