



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. júla 2020
EMA/402116/2020

Odporúčania agentúry EMA k testovaniu DPD pred liečbou fluórouracilom, kapecitabínom, tegafurom a flucytozínom

Agentúra EMA dňa 30. apríla 2020 odporučila, aby boli pacienti testovaní na nedostatok enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD) pred začatím liečby rakoviny fluórouracilom podávaným formou injekcie alebo infúzie (kvapkaním) alebo súvisiacimi liekmi, kapecitabínom a tegafurom.

Keďže liečba závažných plesňových infekcií flucytozínom (iným liekom súvisiacim s fluórouracilom) sa nemá odkladať, nie je potrebné testovanie pacientov na nedostatok DPD pred začiatkom liečby.

Pacientom, ktorí majú úplný nedostatok DPD, sa nesmú podávať lieky obsahujúce fluórouracil. V prípade pacientov s čiastočným nedostatkom môže lekár zvážiť začatie liečby rakoviny pri nižších než bežných dávkach alebo zastaviť liečbu flucytozínom, ak sa vyskytnú závažné vedľajšie účinky.

Tieto odporúčania sa netýkajú liekov obsahujúcich fluórouracil, ktoré sa aplikujú na kožu na ochorenia, ako je aktinická keratóza a bradavice, keďže cez kožu sa absorbujú len veľmi nízke hladiny lieku.

Významný podiel celkovej populácie má nedostatok DPD¹, ktorý je potrebný na rozklad fluórouracilu, a súvisiacich liekov obsahujúcich kapecitabín, tegafur a flucytozín. To znamená, že po liečbe týmito liekmi sa môže fluórouracil tvoriť v krvi, čo vedie k závažným až život ohrozujúcim vedľajším účinkom, ako je neutropénia (nízke hladiny neutrofilov, typu bielych krviniek, ktoré sú potrebné na boj proti infekcii), neurotoxická (poškodenie nervového systému), závažná hnačka a stomatitída (zápal sliznice ústnej dutiny).

Pacienti je možné testovať na nedostatok DPD meraním hladiny uracilu (látky rozkladanej enzýmom DPD) v krvi alebo kontrolou prítomnosti určitých mutácií (zmien) v gène pre DPD. Do úvahy treba vziať relevantné klinické usmernenia.

Informácie pre pacientov

Liečba fluórouracilom, kapecitabínom alebo tegafurom

- Pred začatím liečby rakoviny fluórouracilom podávaným vo forme injekcie alebo infúzie (kvapkaním), kapecitabínom alebo tegafurom by mal lekár vykonať test s cieľom zistiť, či máte funkčný enzým DPD.
- Ak máte známy úplný nedostatok DPD, nebude vám podaná táto liečba, keďže zvýši riziko závažných až život ohrozujúcich vedľajších účinkov.

¹ Až 9 % kaukazskej populácie má nízke hladiny funkčného enzýmu DPD a až 0,5 % tento enzým úplne chýba.



- Ak máte čiastočný nedostatok DPD, váš lekár môže začať liečbu s nízkymi dávkami, ktoré sa môžu zvyšovať, ak nenastanú závažné vedľajšie účinky.
- Ak viete, že máte čiastočný nedostatok DPD alebo ak máte rodinného príslušníka, ktorý má čiastočný alebo úplný nedostatok DPD, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika pred užitím týchto liekov.
- Ak užívate fluórouracil aplikovaný na kožu na ochorenia ako je aktinická keratóza a bradavice, nepotrebuje test DPD, keďže hladina fluórouracilu absorbovaná cez kožu do tela je veľmi nízka.
- V prípade akýchkoľvek otázok týkajúcich sa liečby alebo testovania DPD sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Liečba flucytozínom

- Flucytozín je liečivo súvisiace s fluórouracilom, ktorý sa používa na liečbu vážnych kvasinkových a plesňových infekcií vrátane niektorých foriem meningitídy (zápalu blán, ktoré obklopujú mozog a miechu).
- Keďže môže nastať prípad, keď je nutné ihneď podať flucytozín, nie je potrebné testovanie DPD pred liečbou (ktoré môže trvať až jeden týždeň), aby sa zabránilo oneskoreniu začatia liečby.
- Ak máte známy úplný nedostatok DPD, nesmie vám byť podaný flucytozín z dôvodu život ohrožujúcich vedľajších účinkov.
- V prípade vedľajších účinkov môže lekár zvážiť zastavenie liečby flucytozínom. Váš lekár môže tiež uvažovať o testovaní aktivity DPD, keďže riziko závažných vedľajších účinkov je vyššie u pacientov s nízkou aktivitou DPD.
- V prípade akýchkoľvek otázok týkajúcich sa liečby alebo testovania DPD sa obráťte na svojho lekára.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Fluórouracil, kapecitabín a tegafur

- Pacienti s čiastočným alebo úplným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity počas liečby fluoropyrimidínmi (fluórouracil, kapecitabín, tegafur). Pred liečbou fluoropyrimidínmi sa preto odporúča testovanie fenotypu a/alebo genotypu.
- U pacientov so známym úplným nedostatkom DPD je liečba liekmi obsahujúcimi fluórouracil, kapecitabín alebo tegafur kontraindikovaná.
- U pacientov s identifikovaným čiastočným nedostatkom DPD treba zvážiť zníženú začiatočnú dávku.
- U pacientov liečených kontinuálnymi infúziami obsahujúcimi fluórouracil môže terapeutické monitorovanie hladiny liečiva fluórouracil zlepšiť klinické výsledky.

Flucytozín

- Testovanie nedostatku DPD pred liečbou sa nevyžaduje, aby bolo možné ihneď začať liečbu flucytozínom.
- Liečba flucytozínom je kontraindikovaná u pacientov so známym úplným nedostatkom DPD z dôvodu život ohrožujúcej toxicity.

- V prípade podozrenia na toxicitu lieku sa má uvažovať o zastavení liečby flucytozínom. Okrem toho sa môže zväžiť určenie aktivity DPD, ak je potvrdená alebo predpokladaná toxicita lieku.

Zdravotníckym pracovníkom, ktorí predpisujú, vydávajú alebo podávajú lieky, boli zaslané dve priame oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) (jedno pre fluórouracil, kapecitabín a tegafur, a druhé osobitne pre flucytozín). DHPC sú uverejnené aj na [príslušnej stránke](#) na webovom sídle agentúry EMA.

Ďalšie informácie o lieku

Preskúmanie sa týka liekov obsahujúcich fluórouracil podávaných formou injekcie alebo aplikovaných na kožu, ako aj liekov obsahujúcich kapecitabín a tegafur podávaných perorálne (takzvané prekursor fluórouracilu), ktoré sa v tele zmenia na fluórouracil. Zahŕňa tiež fungicídne liečivo flucytozín, ktoré je podávané formou injekcie alebo perorálne a časť z neho sa v tele zmení na fluórouracil.

Fluórouracil podávaný formou injekcie alebo infúzie a jeho prekursor sa používajú na liečbu rôznych typov rakoviny. Účinkujú tak, že prenikajú do enzýmov zapojených do tvorby novej DNA, a tým blokujú rast rakovinových buniek.

Fluórouracil aplikovaný na kožu sa používa na rôzne kožné ochorenia, ako je aktinická keratóza a dermálne bradavice.

Kapecitabín povolila agentúra EMA pod obchodným názvom Xeloda, ako aj rôzne generické lieky. Liek obsahujúci tegafur povolila agentúra EMA pod obchodným názvom Teysuno.

Niektoré lieky obsahujúce tegafur a kapecitabín, ako aj všetky lieky obsahujúce fluórouracil a flucytozín, boli tiež povolené na vnútroštátnej úrovni.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie sa začalo v marci 2019 na žiadosť agentúry pre lieky vo Francúzsku (ANSM) podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie najprv uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor odporúčaní.

Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo predložené Európskej komisii. Tá v období medzi 3. júlom a 7. júlom 2020 vydala právne záväzné rozhodnutia pre tieto lieky, ktoré sa uplatňujú vo všetkých členských štátoch EÚ.