



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. julij 2020
EMA/402117/2020

Priporočila agencije EMA o testiranju encima DPD pred zdravljenjem s fluorouracilom, kapecitabinom, tegafurjem in flucitozinom

Agencija EMA je 30. aprila 2020 priporočila, da je treba bolnike pred začetkom zdravljenja raka s fluorouracilom, ki se daje z injiciranjem ali infundiranjem (kapalno infuzijo), ali s sorodnima zdraviloma, kapecitabinom in tegafurjem, testirati glede pomanjkanja encima dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD).

Ker se z zdravljenjem hudih glivičnih okužb s flucitozinom (drugim zdravilom, sorodnim fluorouracilu) ne sme odlašati, testiranje bolnikov glede pomanjkanja encima DPD pred začetkom zdravljenja ni potrebno.

Bolniki s popolnim pomanjkanjem encima DPD ne smejo prejeti zdravil, ki vsebujejo fluorouracil. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem lahko zdravnik zdravljenje proti raku uvede z manjšim odmerkom kot običajno oziroma prekine zdravljenje s flucitozinom, če se pojavijo hudi neželeni učinki.

Ta priporočila ne veljajo za zdravila, ki vsebujejo fluorouracil in se uporabljajo na koži za stanja, kot so aktinična keratoza in bradavice, saj se skozi kožo absorbira le majhna količina zdravila.

Pomemben delež splošne populacije ima pomanjkanje encima DPD,¹ ki je potreben za razgradnjo fluorouracila in sorodnih zdravil kapecitabina, tegafurja in flucitozina. Posledično se po zdravljenju s temi zdravili fluorouracil lahko kopiči v krvi, kar privede do hudih in smrtno nevarnih neželenih učinkov, kot so nevtropenija (nizke vrednosti nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic, ki so potrebne pri boju proti okužbam), nevrotoksičnost (poškodbe živčevja), huda driska in stomatitis (vnetje ustne sluznice).

Bolnike se lahko testira glede pomanjkanja encima DPD z merjenjem ravni uracila (snovi, ki ga razgrajuje DPD) v krvi ali s preverjanjem prisotnosti določenih mutacij (sprememb) v genu za DPD. Upoštevati je treba zadevne klinične smernice.

¹ Do 9 % belcev ima nizke vrednosti delujočega encima DPD, pri do 0,5 % pa je encim popolnoma odsoten.



Informacije za bolnike

Zdravljenje s fluorouracilom, kapecitabinom ali tegafurjem

- Pred začetkom zdravljenja raka s fluorouracilom, ki se daje z injiciranjem ali infundiranjem (kapalno infuzijo), s kapecitabinom ali tegafurjem mora vaš zdravnik opraviti test, s katerim preveri, ali imate delujoč encim DPD.
- Če je znano, da je pri vas DPD popolnoma odsoten, teh zdravil ne boste prejeli, saj povečajo tveganje za hude in smrtno nevarne neželene učinke.
- Če imate delno pomanjkanje encima DPD, lahko zdravnik uvede zdravljenje v majhnih odmerkih, ki se lahko povečajo, če ne pride do resnih neželenih učinkov.
- Če veste, da imate delno pomanjkanje encima DPD ali imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje encima DPD, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete ta zdravila.
- Če uporabljate fluorouracil, ki se nanaša na kožo za stanja, kot so aktinična keratoza in bradavice, ne potrebujete testa za DPD, saj je količina fluorouracila, ki se absorbira skozi kožo v telo, zelo majhna.
- Če imate kakršna koli vprašanja glede zdravljenja ali testiranja za DPD, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje s flucitozinom

- Flucitozin je zdravilo, sorodno fluorouracilu, in se uporablja za zdravljenje hudih okužb s kvasovkami in glivičnih okužb, vključno z nekaterimi oblikami meningitisa (vnetje ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo).
- Ker je flucitozin morda treba uporabiti kot nujno zdravilo, testiranje za DPD pred zdravljenjem (ki lahko traja do enega tedna) ni potrebno, da se izognemo odlašanju z zdravljenjem.
- Če imate znano popolno pomanjkanje encima DPD, flucitozina zaradi tveganja za smrtno nevarne neželene učinke ne smete prejeti.
- V primeru neželenih učinkov bo zdravnik morda vaše zdravljenje s flucitozinom prekinil. Zdravnik lahko razmisli tudi o testiranju aktivnosti encima DPD, saj je tveganje za hude neželene učinke večje pri bolnikih z nizko aktivnostjo encima DPD.
- Če imate kakršna koli vprašanja glede zdravljenja ali testiranja za DPD, se posvetujte z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

Fluorouracil, kapecitabin in tegafur

- Pri bolniki z delnim ali popolnim pomanjkanjem encima DPD obstaja med zdravljenjem s fluoropirimidini (fluorouracilom, kapecitabinom, tegafurjem) povečano tveganje za hudo toksičnost. Pred začetkom zdravljenja s fluoropirimidini se zato priporoča testiranje fenotipa in/ali genotipa.
- Zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo fluorouracil, kapecitabin ali tegafur, je pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem encima DPD kontraindicirano.

- Pri bolnikih z ugotovljenim delnim pomanjkanjem encima DPD je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku.
- Terapevtsko spremljanje zdravljenja s fluorouracilom lahko izboljša klinične izide pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjene infuzije fluorouracila.

Flucitozin

- Testiranje pomanjkanja encima DPD pred zdravljenjem ni potrebno, da se ne odlaša z uvedbo zdravljenja s flucitozinom.
- Zdravljenje s flucitozinom je zaradi tveganja za smrtno nevarno toksičnost pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem encima DPD kontraindicirano.
- V primeru toksičnosti zdravila je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s flucitozinom. Poleg tega se lahko razmisli o določanju aktivnosti encima DPD v primeru potrditve toksičnosti zdravila ali suma nanjo.

Zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo, izdajajo ali dajejo ta zdravila, sta bili poslani dve neposredni obvestili za zdravstvene delavce (eno obvestilo za fluorouracil, kapecitabin in tegafur ter ločeno obvestilo za flucitozin). Obvestili sta objavljeni tudi na [posebni strani](#) na spletišču agencije EMA.

Več o zdravilu

Pregled se nanaša na zdravila, ki vsebujejo fluorouracil in se dajejo z injiciranjem ali nanosom na kožo, ter na zdravila, ki vsebujejo kapecitabin in tegafur, ki se jemljejo peroralno (t.i. predzdravila fluorouracila), ki se v telesu pretvorijo v fluorouracil. Vključuje tudi protiglivično zdravilo flucitozin, ki se daje z injiciranjem ali peroralno, določen delež pa se v telesu pretvori v fluorouracil.

Fluorouracil, ki se daje z injiciranjem ali infundiranjem, in njegova predzdravila se uporabljajo za zdravljenje različnih vrst raka. Delujejo tako, da ovirajo encime, ki sodelujejo pri izdelavi nove DNK, in tako zavirajo rast rakavih celic.

Fluorouracil, ki se nanaša na kožo, se uporablja za različna kožna stanja, kot so aktinična keratoza in kožne bradavice.

Kapecitabin je agencija EMA odobrila pod trgovskim imenom Xeloda in kot različna generična zdravila. Zdravilo, ki vsebuje tegafur, je agencija EMA odobrila pod trgovskim imenom Teysuno.

Nekatera zdravila, ki vsebujejo tegafur in kapecitabin, so odobrena tudi na nacionalni ravni, tako kot vsa zdravila, ki vsebujejo fluorouracil in flucitozin.

Več o postopku

Pregled zdravil se je začel marca 2019 na zahtevo francoske agencije za zdravila (ANSM) v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (odbor PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil.

Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije. Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je med 3. in 7. julijem 2020 izdala končne pravno zavezujoče sklepe za zadevna zdravila, ki veljajo v vseh državah članicah EU.