

COMUNICAT DE PRESĂ

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la recomandarea de testare a DPD anterior inițierii tratamentului cu fluorouracil, capecitabină, tegafur și flucitozină.

EMA, 30 aprilie 2020

Comunicat de presă EMA referitor la recomandarea de testare a DPD anterior inițierii tratamentului cu fluorouracil, capecitabină, tegafur și flucitozină

EMA recomandă testarea pacienților în vederea identificării unui eventual deficit total/parțial de enzimă dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) înainte de începerea tratamentului oncologic cu fluorouracil sub forma de soluție injectabilă sau perfuzabilă (administrare prin picurare) sau cu medicamente care conțin substanțe înrudite, capecitabină și tegafur.

Data fiind necesitatea începerii imediate a tratamentului cu flucitozină (un alt medicament înrudit cu fluorouracilul) indicat pentru tratarea infecțiilor fungice severe, nu se cere testarea pacienților pentru deficiența de DPD înainte de inițierea tratamentului.

Pacienților la care se identifică absența totală a DPD nu li se administrează medicamente care conțin fluorouracil. În cazul pacienților cu deficit parțial, medicul poate avea în vedere începerea tratamentului oncologic cu doze mai mici decât în mod normal sau oprirea tratamentului cu flucitozină la apariția de reacții adverse severe.

Aceste recomandări nu se aplică medicamentelor care conțin fluorouracil indicate pentru utilizare cutanată în tratarea unor afecțiuni precum keratoza actinică și veruci (negi), prin piele absorbându-se numai niveluri foarte mici de medicament.

O proporție semnificativă din populația generală prezintă deficit de DPD¹, enzimă necesară pentru descompunerea în organism a fluorouracilului și a substanțelor înrudite capecitabină, tegafur și flucitozină. În consecință, ca urmare a tratamentului cu aceste medicamente, fluorouracilul se poate acumula în sânge, ceea ce determină apariția de efecte secundare severe și care pot pune viața în pericol, precum

¹ Până la 9% din populația de origine caucaziană prezintă nivel scăzut de enzimă DPD funcțională, în cazul a până la 0,5% această enzimă fiind complet absentă.

neutropenie (nivel scăzut de neutrofile, un tip de globule albe necesare pentru combaterea infecției), neurotoxicitate (aparitia de leziuni la nivelul sistemului nervos), diaree severă și stomatită (inflamarea mucoasei gurii).

Identificarea deficitului de DPD se poate realiza prin măsurarea nivelului de uracil (o substanță descompusă prin acțiunea DPD) din sânge sau verificarea prezenței anumitor mutații (modificări) la nivelul genei pentru DPD. Se impune respectarea ghidurilor clinice relevante.

Informații pentru pacienți

Tratamentul cu fluorouracil, capecitabină sau tegafur

- Înainte de începerea tratamentului oncologic cu fluorouracil cu administrare prin injecție sau perfuzie (picurare), capecitabină sau tegafur, medicul trebuie să efectueze o analiză prin care să verifice dacă prezentați o enzimă DPD funcțională.
- În caz de deficit total cunoscut de DPD, nu vi se vor administra astfel de tratamente, deoarece acestea măresc riscul de apariție a unor reacții adverse grave și care pot pune viața în pericol.
- În caz de deficit parțial de DPD, medicul poate începe tratamentul cu doze mici, pe care le poate mări în lipsa reacțiilor adverse grave.
- Dacă știți că suferiți de deficit parțial de DPD sau dacă aveți un membru de familie cu deficit parțial sau total de DPD, înainte de utilizarea acestor medicamente discutați cu medicul sau farmacistul.
- Dacă utilizați fluorouracil pentru aplicare pe piele pentru tratarea unor afecțiuni precum keratoza actinică și negi, testul DPD nu este necesar, deoarece nivelul de fluorouracil absorbit în organism prin piele este foarte scăzut.
- În caz de nelămuriri referitoare la tratament sau testul DPD, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Tratamentul cu flucitozină

- Flucitozina este o substanță înrudită cu fluorouracilul și este utilizată pentru tratarea formelor grave de infecții fungice și a celor provocate de levuri precum și a unor forme de meningită (inflamație a membranelor care acoperă creierul și măduva spinării).

- Deoarece există situații care impun administrarea de urgență a flucitozinei, nu se mai cere testarea DPD (care poate dura până la o săptămână) anterior începerii tratamentului, pentru a se evita întârzierea începerii terapiei.
- Dacă știți că prezentați deficit total de DPD, nu trebuie să vi se administreze flucitozină, din cauza riscului de apariție a unor reacții adverse care pot pune viața în pericol.
- În caz de apariție a reacțiilor adverse, medicul poate avea în vedere oprirea tratamentului cu flucitozină și poate considera necesară testarea activității DPD, deoarece riscul de apariție a reacțiilor adverse severe este mai mare la pacienții cu activitate scăzută a DPD.
- În caz de nelămuriri referitoare la tratament sau testul DPD, adresați-vă medicului.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Fluorouracil, capecitabină și tegafur

- Pacienții cu deficit parțial sau total de DPD prezintă risc crescut de toxicitate severă în timpul tratamentului cu fluoropirimidine (fluorouracil, capecitabină, tegafur). Prin urmare, înainte de începerea tratamentului cu fluoropirimidine, se recomandă testarea fenotipică și/sau genotipică.
- La pacienții cu deficit total cunoscut de DPD, tratamentul cu medicamente care conțin fluorouracil, capecitabină sau tegafur este contraindicat.
- La pacienții la care s-a identificat deficit parțial de DPD, trebuie avută în vedere administrarea unei doze inițiale reduse.
- Monitorizarea pe perioada tratamentului a pacienților cărora li se administrează fluorouracil perfuzabil în perfuzie continuă poate îmbunătăți rezultatele clinice.

Flucitozină

- Pentru evitarea întârzierii tratamentului cu flucitozină, nu se mai cere testarea deficitului de DPD înainte de tratament.
- Din cauza riscului de toxicitate cu potențial letal, tratamentul cu flucitozină este contraindicat la pacienții cu deficit total cunoscut de DPD.
- În caz de apariție a unor manifestări de toxicitate medicamentoasă, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului cu flucitozină. În caz de toxicitate medicamentoasă confirmată sau suspectată, poate fi necesară stabilirea activității DPD.

- În caz de toxicitate medicamentoasă, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului cu flucitozină.

La momentul oportun, profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu, distribuie sau administrează aceste medicamente li se vor transmite două comunicări directe (una referitoare la fluorouracil, capecitabină și tegafur, și separat, una privitoare la flucitozină), care vor fi publicate și pe o pagină dedicată de pe website-ul EMA.

Informații suplimentare despre medicamente

Reevaluarea se referă la medicamentele care conțin fluorouracil administrate injectabil sau prin aplicare cutanată, precum și la medicamentele care conțin capecitabină și tegafur, administrate pe cale orală (așa-numitele precursori de fluorouracil), care sunt transformate în fluorouracil în interiorul organismului. Totodată, reevaluarea vizează și medicamentul antifungic flucitozină, care se administrează injectabil sau pe cale orală și care, parțial, se transformă în fluorouracil în organism.

Fluorouracilul administrat pe cale injectabilă sau perfuzabilă și medicamentele sale precursori se utilizează pentru tratarea diferitor tipuri de cancer, acestea acționând prin interferare cu enzimele implicate în crearea de ADN nou, blocând astfel dezvoltarea celulelor canceroase.

Fluorouracilul cu aplicare cutanată este utilizat pentru tratarea diferitor afecțiuni ale pielii precum keratoza actinică și verucile (negi).

Capecitabina este autorizată prin procedură centralizată, sub denumirea comercială de Xeloda și diverse medicamente generice. Tot prin procedură centralizată este autorizat și un medicament care conține tegafur, cu denumirea comercială Teysuno.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor care conțin fluorouracil și flucitozină, există și medicamente care conțin tegafur și capecitabină autorizate prin procedură națională.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea a fost declanșată în luna martie 2019, la solicitarea autorității competente în domeniul medicamentului din Franța (ANSM), în temeiul prevederilor articolului 31 din Directiva 83/2001/CE² și a fost efectuată inițial de către Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_ro.pdf

(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), comitet responsabil pentru evaluarea problemelor de siguranță a medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări.

Ulterior, acestea au fost transmise către Comitetul pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP), responsabil cu problemele privind medicamentele de uz uman, care a adoptat opinia finală a Agenției Europene. În momentul de față, opinia CHMP va fi transmisă Comisiei Europene, care va emite în termenul legal prevăzut o decizie obligatorie din punct de vedere juridic în toate statele membre ale UE.