

Njoftim nga EMA për Barnat që përmbajnë 5-fluorouracil (i.v.)

Barnat që përmbajnë 5-fluorouracil (i.v.): Në pacientët me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave, duhet të jetë i nevojshëm një interpretim i kujdesshëm i rezultateve të matjes së uracilit në gjak për karakterizimin fenotipik të mungesës së enzimës dihidropirimidin dehidrogjenazë (DPD) para fillimit të terapisë me barna që përmbajnë 5-fluorouracil (i.v.).

Përmbledhje

- **Meqenëse funksioni i dëmtuar i veshkave mund të çojë në nivele të larta të uracilit në gjak, rezultatet e matjes së niveleve të uracilit në gjak për karakterizimin fenotipik të mungesës së enzimës dihidropirimidin dehidrogjenazë (DPD), duhet të interpretohen me kujdes në pacientët me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave.**
- **Rrjedhimisht, ekziston një rrezik i shtuar për diagnostikim të gabuar të mungesës së enzimës dihidropirimidin dehidrogjenazë (DPD), e cila mund të çojë në nëndozë të barnave që përmbajnë fluorouracil (administrimin e një doze të pamjaftueshme të 5-fluorouracilit) dhe ulje të efikasitetit të trajtimit.**

Informacione shtese

5-fluorouracili parenteral (5-FU) është pjesë e terapisë standarde për sëmundje të ndryshme malinje, duke përfshirë kancerin e zorrës së trashë, pankreasit, stomakut, gjirit dhe kokës dhe qafës. Përdoret kryesisht në kombinim me barna të tjera antikancerogjene.

Dihidropirimidin dehidrogjenaza (DPD) është enzimë e kufizimit të shpejtësisë në katabolizmin e fluorouracilit (5-FU). Prandaj, pacientët me funksion të dëmtuar të enzimës DPD janë në rrezik të shtuar të toksicitetit të rëndë ose kërcënues për jetën kur trajtohen me fluorouracil ose me ndonjë një nga probarnat e tij dhe rekomandohet fenotipizimi dhe/ose gjenotipizimi para fillimit të trajtimit.

Për t'i identifikuar këta pacientë, rekomandohet të bëhet testimi për mungesën e enzimës DPD përpara trajtimit, pavarësisht pasigurive në lidhje me metodologjinë optimale të testimit.

- Pacientët me mungesë të plotë të DPD janë në rrezik të lartë të toksicitetit kërcënues për jetën ose fatal dhe nuk duhet trajtohen me fluorouracil (5-FU) ose fluoropirimidine të tjera ose (kapecitabinë, tegafur).
- Pacientët me mungesë të pjesshme të DPD janë në rrezik të shtuar për toksicitet të rëndë të rëndë dhe potencialisht të rrezikshëm për jetën. Për të kufizuar rrezikun e toksicitetit të rëndë, duhet të merret parasysh një dozë fillestare e reduktuar. Meqenëse efikasiteti i dozës së reduktuar nuk është vërtetuar, dozat e mëvonshme apo pasuese mund të rriten me monitorim të kujdesshëm nëse nuk ndodh toksicitet serioz.

Nëse matja e niveleve të uracilit në gjak përdoret për karakterizimin fenotipik të mungesës së DPD, rezultati i një fenotipi të caktuar duhet të interpretohet me kujdes në pacientët me dëmtim të moderuar ose të rëndë të veshkave, pasi që dëmtimi i veshkave mund të çojë në nivele të larta të uracilit në gjak.

Kjo mund të çojë në një diagnozë të gabuar të mungesës së enzimës DPD dhe, rrjedhimisht, një dozë shumë të ulët të barnave që përmbajnë fluorouracil ose fluoropirimidine të tjera në këta pacientë.

Duhet të merren parasysh udhëzimet klinike (kombëtare) për testimin gjenotipik ose fenotipik për mungesën e enzimës DPD.

Për më shumë detaje:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/5-fluorouracil>

Medicines containing 5-fluorouracil (i.v.): In patients with moderate or severe renal impairment, phenotyping for dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency by measuring blood uracil levels should be interpreted with caution

Dear healthcare professional,

The marketing authorisation holders of medicines containing 5-fluorouracil i.v. (5-FU), in agreement with <the European Medicines Agency> and the <National Competent Authority> would like to inform you of the following:

Summary

- **In patients with moderate or severe renal impairment, blood uracil levels used for dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping should be interpreted with caution, as impaired kidney function can lead to increased uracil blood levels.**
- **Consequently, there is an increased risk for incorrect diagnosis of DPD deficiency, which may result in underdosing of 5-FU, leading to reduced treatment efficacy.**

Background on the safety concern

Parenteral 5-fluorouracil (5-FU) is part of the standard therapy for various malignancies, including colorectal, pancreatic, gastric, breast, and head and neck cancer. It is mostly used in combination with other anticancer agents.

The rate-limiting enzyme in the catabolism of 5-FU is dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). As a result, patients with impaired DPD enzyme function are at increased risk of severe or life-threatening toxicity when treated with 5-FU or one of its prodrugs, phenotyping and/or genotyping before initiation of treatment is recommended.

To identify these patients, pre-treatment testing for DPD deficiency is recommended, despite uncertainties regarding optimal testing methodology.

- Patients with complete DPD deficiency are at high risk of life-threatening or fatal toxicity and must not be treated with 5-FU or other fluoropyrimidines (capecitabine, tegafur).
- Patients with partial DPD deficiency are at increased risk of severe and potentially life-threatening toxicity. To limit the risk of severe toxicity, a reduced starting dose should be considered. Subsequent doses may be increased in the absence of serious toxicity, as the efficacy of a reduced dose has not been established.

If blood uracil levels are used to determine the DPD phenotype, the phenotype result must be interpreted with caution in patients with moderate or severe renal impairment, as renal impairment can lead to increased blood uracil levels. This could result in an incorrect diagnosis of DPD deficiency and consequently underdosing of 5-FU or other fluoropyrimidines in these patients. <National guidelines should be taken into account when choosing the appropriate approach to determine DPD activity.>