



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 Απριλίου 2020
EMA/229267/2020

Οι συστάσεις του EMA για την εξέταση DPD πριν την θεραπεία με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη, τεγαφούρη και φλουκυτοσίνη

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) συνέστησε ότι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για την έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) πριν ξεκινήσουν θεραπεία για τον καρκίνο με φθοριοουρακίλη, χορηγούμενη με ένεση ή με έγχυση (στάγδην) , ή με τα σχετιζόμενα φάρμακα, καπεσιταβίνη και τεγαφούρη.

Καθώς η θεραπεία για σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις με φλουκυτοσίνη (άλλο φάρμακο που σχετίζεται με τη φθοριοουρακίλη) δεν θα πρέπει να καθυστερεί, δεν απαιτείται εξέταση των ασθενών για έλλειψη DPD πριν να ξεκινήσει η θεραπεία.

Στους ασθενείς που έχουν πλήρη έλλειψη DPD δεν θα πρέπει να χορηγείται κανένα σκεύασμα φθοριοουρακίλης. Για τους ασθενείς που έχουν μερική έλλειψη, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει εάν θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία για τον καρκίνο σε χαμηλότερες δόσεις από τις συνήθεις ή να σταματήσει τη θεραπεία με φλουκυτοσίνη εάν παρουσιαστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι συστάσεις αυτές δεν βρίσκουν εφαρμογή σε σκευάσματα φθοριοουρακίλης τα οποία χρησιμοποιούνται στο δέρμα για παθήσεις όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα, καθώς μόνο πολύ χαμηλά επίπεδα του φαρμάκου απορροφώνται διαμέσου του δέρματος.

Μία σημαντική μερίδα του γενικού πληθυσμού έχει έλλειψη της DPD¹, η οποία απαιτείται για να διασπάσει τη φθοριοουρακίλη και τα σχετιζόμενα φάρμακα καπεσιταβίνη, τεγαφούρη και φλουκυτοσίνη. Ως αποτέλεσμα, ακολουθώντας θεραπεία με αυτά τα φάρμακα, η φθοριοουρακίλη μπορεί να συσσωρευτεί στο αίμα τους, οδηγώντας σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκοκυττάρων που απαιτούνται για να καταπολεμήσουν τη λοίμωξη), η νευροτοξικότητα (βλάβη στο νευρικό σύστημα), η σοβαρή διάρροια και η στοματίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας του στόματος).

Οι ασθενείς μπορούν να εξετάζονται για έλλειψη DPD με μέτρηση του επιπέδου της ουρακίλης (μίας ουσίας που διασπάται από το DPD) στο αίμα, ή με τον έλεγχο της παρουσίας συγκεκριμένων μεταλλάξεων (αλλαγών) στο γονίδιο της DPD. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

¹ Έως 9% του Καυκάσιου πληθυσμού έχει χαμηλά επίπεδα του λειτουργικού ενζύμου DPD και έως 0.5% έχει πλήρη έλλειψη του ενζύμου.



Πληροφορίες για τους ασθενείς

Θεραπεία με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη

- Πριν ξεκινήσετε θεραπεία για τον καρκίνο με φθοριοουρακίλη χορηγούμενη με ένεση ή με έγχυση (στάγδην), καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη, ο ιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει μία εξέταση για να ελέγξει εάν το ένζυμο DPD είναι λειτουργικό.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε πλήρη έλλειψη του ενζύμου DPD, δεν θα σας χορηγηθούν αυτές οι θεραπείες καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Εάν έχετε μερική έλλειψη DPD, ο ιατρός σας ενδέχεται να σας ξεκινήσει θεραπεία σε χαμηλότερες δόσεις, οι οποίες μπορούν να αυξηθούν εάν δεν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Εάν γνωρίζετε ότι έχετε μερική έλλειψη του ενζύμου DPD ή εάν κάποιος μέλος της οικογένειά σας έχει μερική ή ολική έλλειψη DPD, μιλήστε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε αυτά τα φάρμακα.
- Εάν χρησιμοποιείτε τη φθοριοουρακίλη με τοπική εφαρμογή στο δέρμα για παθήσεις όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα δεν χρειάζεται να κάνετε εξέταση DPD, καθώς τα επίπεδα φθοριοουρακίλης τα οποία απορροφούνται διαμέσου του δέρματος στο σώμα είναι πολύ χαμηλά.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία για τη θεραπεία σας ή για την εξέταση DPD, μιλήστε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία με φλουκυτοσίνη

- Η φλουκυτοσίνη είναι ένα φάρμακο που σχετίζεται με τη φθοριοουρακίλη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από μύκητες και ζυμομύκητες, συμπεριλαμβανομένων μερικών μορφών μηνιγγιτίδας (φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).
- Καθώς η φλουκυτοσίνη ενδέχεται να δοθεί κατεπειγόντως, η εξέταση DPD προ της θεραπείας (που μπορεί να χρειάζεται μία εβδομάδα) δεν απαιτείται, έτσι ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας.
- Εάν είναι γνωστό ότι έχετε πλήρη έλλειψη ενζύμου DPD δεν θα πρέπει να σας δοθεί φλουκυτοσίνη, εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Στην περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ο ιατρός σας ενδέχεται να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας με φλουκυτοσίνη. Ο ιατρός σας μπορεί, επίσης, να εξετάσει τον έλεγχο της λειτουργικότητας της DPD, αφού ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι υψηλότερος σε ασθενείς με χαμηλή λειτουργικότητα της DPD.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία για τη θεραπεία σας ή για την εξέταση της DPD, μιλήστε με τον ιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

Φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη και τεγαφούρη

- Οι ασθενείς με μερική ή ολική έλλειψη ενζύμου DPD έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη, τεγαφούρη). Για το λόγο αυτό συνιστάται εξέταση φαινότυπου ή/και γονότυπου πριν την έναρξη της θεραπείας με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη, τεγαφούρη).

- Η θεραπεία με σκευάσματα που περιέχουν φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη αντενδείκνυται σε ασθενείς που γνωρίζουν ότι έχουν ολική έλλειψη του ενζύμου DPD.
- Μία μειωμένη δόση έναρξης θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με γνωστή μερική έλλειψη της DPD.
- Η παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων της φθοριοουρακίλης ενδέχεται να βελτιώσει την κλινική έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχόμενες εγχύσεις φθοριοουρακίλης.

φλουκυτοσίνη

- Η εξέταση για έλλειψη DPD πριν την έναρξη της θεραπείας δεν απαιτείται, έτσι ώστε να αποφευχθεί η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με φλουκυτοσίνη.
- Η θεραπεία με φλουκυτοσίνη αντενδείκνυται, λόγω του κινδύνου εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας, σε ασθενείς που γνωρίζουν ότι έχουν ολική έλλειψη του DPD.
- Σε περίπτωση τοξικότητας του φαρμάκου, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με φλουκυτοσίνη. Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του DPD πρέπει να εξετάζεται όταν η τοξικότητα του φαρμάκου είναι επιβεβαιωμένη ή εικαζόμενη.

Δύο επιστολές απευθείας επικοινωνίας με επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα σταλούν σε εύθετο χρόνο σε επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διαθέτουν ή χορηγούν τα φάρμακα (ένα DHPC για τη φθοριοουρακίλη, τη καπεσιταβίνη και τη τεγαφούρη και μία ξεχωριστή για τη φλουκυτοσίνη). Οι επιστολές DHPC θα δημοσιευτούν επίσης σε [ειδική σελίδα](#) στον ιστότοπο του EMA.

Περισσότερα για το φάρμακο

Η επανεξέταση αφορά τα σκευάσματα φθοριοουρακίλης χορηγούμενα με ένεση ή με τοπική εφαρμογή στο δέρμα, όπως επίσης τα σκευάσματα που περιέχουν καπεσιταβίνη και τεγαφούρη χορηγούμενα από το στόμα (τα επονομαζόμενα προφάρμακα φθοριοουρακίλης), τα οποία μετατρέπονται σε φθοριοουρακίλη στο σώμα. Συμπεριλαμβάνει επίσης το αντιμυκητιασικό φάρμακο φθορκυτοσίνη, η οποία χορηγείται με ένεση ή από του στόματος και ένα μέρος της μπορεί να μετατραπεί σε φθοριοουρακίλη στο σώμα.

Η φθοριοουρακίλη χορηγούμενη με ένεση ή με έγχυση και τα σκευάσματα προφαρμάκων της χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων καρκίνων. Λειτουργούν παρεμβαίνοντας με τα ένζυμα που ευθύνονται για την δημιουργία νέου DNA, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.

Η φθοριοουρακίλη η οποία χορηγείται με τοπική εφαρμογή στο δέρμα χρησιμοποιείται σε διάφορες παθήσεις του δέρματος όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα του δέρματος.

Η καπεσιταβίνη έχει λάβει άδεια έγκρισης κυκλοφορίας διαμέσου του EMA με το εμπορικό όνομα Xeloda καθώς επίσης και σε διάφορα γενόσημα φάρμακα. Ένα φάρμακο που περιέχει τεγαφούρη έχει λάβει άδεια έγκρισης κυκλοφορίας διαμέσου του EMA με το εμπορικό όνομα Teysuno.

Μερικά σκευάσματα που περιέχουν τεγαφούρη και καπεσιταβίνη έχουν εγκριθεί επίσης σε εθνικό επίπεδο, όπως έχουν εγκριθεί όλα τα σκευάσματα φθοριοουρακίλης και φλουκυτοσίνης.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2019 κατόπιν αιτήματος του Γαλλικού Οργανισμού Φαρμάκων (ANSM), με βάση το [Άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/EC](#).

Η επανεξέταση διεξήχθη καταρχάς από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), της αρμόδιας Επιτροπής για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφαλείας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία εξέδωσε μία σειρά από συστάσεις.

Οι συστάσεις της PRAC στάλθηκαν στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), που είναι υπεύθυνη για ερωτήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, και η οποία εξέδωσε τη γνώμη του Οργανισμού. Η απόφαση της CHMP θα διαβιβαστεί στη συνέχεια στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία τελική, νομικά δεσμευτική απόφαση η οποία θα εφαρμοστεί σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ σε εύθετο χρόνο.