

## Νέες συστάσεις ελέγχου και θεραπείας για φθοριουρακίλη, καπεσιταμπίνη, τεγκαφούρη και φλουκυτοσίνη

Η επιτροπή ασφάλειας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (PRAC) συνέστησε ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για την έλλειψη ενός ενζύμου το οποίο ονομάζεται αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) πριν να ξεκινήσουν θεραπεία για τον καρκίνο με σκευάσματα που περιέχουν φθοριουρακίλη χορηγούμενη με ένεση ή με έγχυση (στάγδην) και τα σχετιζόμενα φάρμακα καπεσιταμπίνη και τεγκαφούρη, τα οποία μετατρέπονται σε φθοριουρακίλη στο σώμα.

Καθώς η θεραπεία για σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις με φλουκυτοσίνη (άλλο ένα φάρμακο που σχετίζεται με τη φθοριουρακίλη) δεν θα πρέπει να καθυστερεί, δεν απαιτείται να ελέγχονται οι ασθενείς για έλλειψη DPD πριν να ξεκινήσουν τη θεραπεία.

Δεν απαιτείται προθεραπευτικός έλεγχος για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοπική φθοριουρακίλη (η οποία εφαρμόζεται στο δέρμα για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων του δέρματος).

Η έλλειψη του λειτουργικού ενζύμου DPD<sup>1</sup>, το οποίο απαιτείται για την διάσπαση της φθοριουρακίλης, προκαλεί τη συσσώρευση της φθοριουρακίλης στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες όπως η ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός είδους λευκοκυττάρων τα οποία χρειάζονται για να πολεμήσουν τη λοίμωξη), νευροτοξικότητα (βλάβη στο νευρικό σύστημα του σώματος), σοβαρή διάρροια και στοματίτιδα (φλεγμονή της εσωτερικής επιφάνειας του στόματος).

Η PRAC αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα και συνέστησε τα ακόλουθα μέτρα για να διασφαλίσει την ασφαλή χρήση των σκευασμάτων φθοριουρακίλης και των σχετιζόμενων με αυτή φαρμάκων:

### **Φθοριουρακίλη, καπεσιταμπίνη και τεγκαφούρη**

Συνιστάται ο έλεγχος των ασθενών για έλλειψη DPD πριν να ξεκινήσουν θεραπεία με φθοριουρακίλη ενέσιμη ή με έγχυση, καπεσιταμπίνη και τεγκαφούρη. Αυτό μπορεί να γίνει μετρώντας τα επίπεδα της ουρακίλης στο αίμα (μίας ουσίας που διασπάται από τη DPD), ή ελέγχοντας την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων (αλλαγών) στο γονίδιο της DPD οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικές κλινικές οδηγίες.

Οι ασθενείς με γνωστή πλήρη έλλειψη DPD δεν θα πρέπει να λάβουν φθοριουρακίλη ενέσιμη ή με έγχυση, καπεσιταμπίνη ή τεγκαφούρη, καθώς η πλήρης έλλειψη της λειτουργικής DPD τους θέτει σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες.

---

<sup>1</sup>Έως 8% του Καυκάσιου πληθυσμού έχουν χαμηλά επίπεδα του λειτουργικού ενζύμου DPD και έως 0.5% έχουν πλήρη έλλειψη του ενζύμου.

Για τους ασθενείς με μερική έλλειψη DPD, θα πρέπει να εξετάζεται μία μειωμένη αρχική δόση αυτών των φαρμάκων. Καθώς δεν έχει εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα μίας μειωμένης δόσης, οι δόσεις που ακολουθούν μπορεί να αυξηθούν εάν δεν υπάρχουν σοβαρές παρενέργειες. Ο συνεχής έλεγχος των επιπέδων φθοριουρακίλης στο αίμα στους ασθενείς που λαμβάνουν φθοριουρακίλη με συνεχή έγχυση μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της θεραπείας.

Δεν απαιτούνται προθεραπευτικός έλεγχος ή προσαρμογή των δόσεων με βάση τη λειτουργικότητα της DPD σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τοπική φθοριουρακίλη. Αυτό συμβαίνει επειδή τα επίπεδα της φθοριουρακίλης που απορροφούνται από το δέρμα στο σώμα είναι εξαιρετικά χαμηλά και η ασφάλεια της τοπικής φθοριουρακίλης δεν αναμένεται να αλλάξει σε ασθενείς με μερική ή πλήρη έλλειψη του ενζύμου DPD.

### **Φλουκυτοσίνη**

Η φλουκυτοσίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από ζυμομύκητες και μύκητες, συμπεριλαμβανομένων μερικών μορφών μηνιγγίτιδας (φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό). Για να αποφευχθεί οποιαδήποτε καθυστέρηση στη θεραπεία, δεν απαιτείται ο προθεραπευτικός έλεγχος για έλλειψη DPD.

Οι ασθενείς με γνωστή πλήρη έλλειψη DPD δεν θα πρέπει να λάβουν φλουκυτοσίνη εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή παρενεργειών.

Οι ασθενείς με μερική έλλειψη DPD εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών. Σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας με φλουκυτοσίνη. Θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψη ο έλεγχος της λειτουργικότητας της DPD καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών είναι υψηλότερος σε ασθενείς με χαμηλή λειτουργικότητα της DPD.

Οι οδηγίες συνταγογράφησης για ιατρούς και ασθενείς θα επικαιροποιηθούν για να συμπεριλάβουν τις ανωτέρω συστάσεις.

---

### **Περισσότερα για το φάρμακο**

Η επανεξέταση αφορά τα σκευάσματα φθοριουρακίλης που χορηγούνται με ένεση ή που εφαρμόζονται στο δέρμα καθώς και σκευάσματα που περιέχουν καπεσιταμπίνη και τεγκαφούρη που λαμβάνονται από το στόμα (τα εμπομαζόμενα προφάρμακα φθοριουρακίλης), τα οποία μετατρέπονται σε φθοριουρακίλη στο σώμα. Συμπεριλαμβάνεται επίσης το αντιμυκητιασικό φάρμακο φλουκυτοσίνη το οποίο χορηγείται με ένεση ή από του στόματος και μέρος του οποίου μετατρέπεται σε φθοριουρακίλη στο σώμα.

Η φθοριουρακίλη η οποία χορηγείται με ένεση ή με έγχυση και τα σκευάσματα προφαρμάκων της χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων καρκίνων. Λειτουργούν επηρεάζοντας τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στη δημιουργία νέου DNA, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.

Η φθοριουρακίλη η οποία εφαρμόζεται στο δέρμα χρησιμοποιείται για διάφορες παθήσεις του δέρματος όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα του δέρματος.

Τα σκευάσματα που περιέχουν καπεσιταμπίνη και τεγκαφούρη έχουν εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και κυκλοφορούν ως Xeloda, Teysuno καθώς και ως διάφορα γενόσημα σκευάσματα που περιέχουν καπεσιταμπίνη.

Μερικά σκευάσματα που περιέχουν τεγκαφούρη και καπεσιταμπίνη έχουν εγκριθεί επίσης σε εθνικό επίπεδο όπως και όλα τα σκευάσματα φλουκυτοσίνης και φθοριουρακίλης.

### **Περισσότερα για τη διαδικασία**

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

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια Επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφαλείας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία έκανε μία σειρά από συστάσεις.

Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν τώρα στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), υπεύθυνης για ερωτήματα που αφορούν σκευάσματα ανθρώπινης χρήσης η οποία θα υιοθετήσει τη γνώμη του Οργανισμού.