

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) είναι ένα ανάλογο πυριμιδίνης που αναστέλλει ανταγωνιστικά το ένζυμο θυμιδυλική συνθάση (TS), προκαλώντας έτσι ανεπάρκεια θυμίνης και οδηγώντας σε αναστολή της σύνθεσης του δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος (DNA) και κυτταροτοξικότητα. Αναστέλλει επίσης, σε μικρότερο βαθμό, τον σχηματισμό ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA). Αυτές οι επιδράσεις είναι πιο έντονες σε ταχέως αναπαραγόμενα κύτταρα και ενδέχεται να οδηγήσουν σε νέκρωση των κυττάρων.

Η διυδροπυριμιδινική αφυδρογονάση (DPD) είναι η βαθμίδα περιορισμού του ρυθμού του καταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στα πρότυπα αποβολής της 5-φθοριοουρακίλης (και των συγγενικών ουσιών). Συνεπώς, η φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ανεπάρκεια DPD με φθοριοουρακίλη ή συγγενικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή και θανάσιμη τοξικότητα.

Παρόλο που η ανεπάρκεια DPD αποτελεί γνωστό κίνδυνο για τη χρήση αυτών των προϊόντων και συνιστάται γενετικός έλεγχος για ανεπάρκεια DPD για φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ογκολογικές ενδείξεις, δεν απαιτείται επί του παρόντος διερευνητικός έλεγχος για ανεπάρκεια DPD πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Το 2014, το Γαλλικό Ινστιτούτο Καρκίνου (INCA) ίδρυσε και ξεκίνησε ένα τριετές νοσοκομειακό πρόγραμμα κλινικής έρευνας (PHRC) FUSAFE (2015-2017), συντονιζόμενο από τη Γαλλική Ομάδα Κλινικής Ογκολογικής Φαρμακολογίας (GPCO-Uncancer) και το Γαλλικό Δίκτυο Φαρμακογενετικής (RNPGx). Στόχος του FUSAFE ήταν η εκπόνηση συλλογικών συστάσεων ώστε να επιτραπεί μια ασφαλής συνταγογράφηση φθοριοπυριμιδινών, με βάση την εκ των προτέρων ανίχνευση ανεπάρκειας DPD.

Το 2018, το INCA ξεκίνησε μια εμπεριστατωμένη επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων που σχετίζονται με εκ των προτέρων δοκιμές για τον εντοπισμό ανεπάρκειας DPD και τον Δεκέμβριο του 2018 δημοσίευσε μια λεπτομερή σύσταση σχετικά με τις καταλληλότερες μεθόδους για τον διερευνητικό έλεγχο της ανεπάρκειας DPD ενόψει των τρεχουσών κλινικών πρακτικών στην ογκολογία.

Με βάση αυτές τις συστάσεις, ο Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων (ANSM) θεώρησε ότι οι πληροφορίες προϊόντος της συστηματικής φθοριοουρακίλης και των προ-φαρμάκων της (καπεσιταβίνη και τεγκαφούρη) δεν αντικατοπτρίζουν τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με τις διάφορες εξετάσεις διαλογής για την ανίχνευση ανεπάρκειας DPD και στις 13 Μαρτίου 2019 η Γαλλία έδωσε το έναυσμα για παραπομπή βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που προέκυψε από δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την ανάγκη ανάληψης δράσης σε επίπεδο ΕΕ σχετικά με την ανίχνευση ασθενών με ανεπάρκεια DPD (ιδίως μέσω γονοτυπικού ή/και φαινοτυπικού προσδιορισμού) σε ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με φθοριοουρακίλης και συγγενικές της ουσίες (καπεσιταβίνη και τεγκαφούρη) και να εκδώσει μια σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Δεδομένου ότι ο κίνδυνος συστημικής έκθεσης 5-φθοριοουρακίλης μετά τη χορήγηση τοπικού σκευάσματος ή μετά τον μεταβολισμό της φλουοκυτοσίνης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως, η PRAC συμφώνησε περαιτέρω κατά τη διάρκεια της συνόδου ολομέλειας του Μαρτίου 2019 να επεκτείνει την περιοχή μελέτης της διαδικασίας παραπομπής ώστε να συμπεριληφθούν αυτά τα προϊόντα στην επανεξέταση.

Η PRAC υιοθέτησε σύσταση στις 12 Μαρτίου 2020 η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η παρεντερική 5-φθοριοουρακίλη και οι συγγενικές ουσίες όπως η καπεσιταβίνη και η τεγκαφούρη είναι συστηματικές φθοριοπυριμιδίνες που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ογκολογία ως βασικός άξονας ενός μεγάλου ποσοστού τρεχουσών χημειοθεραπευτικών σχημάτων σε ένα ευρύ φάσμα καρκίνων.

Η 5-φθοριοουρακίλη διατίθεται επίσης ως τοπικό σκεύσμα για τη θεραπεία της ελαφρώς ψηλαφητής ή/και μετρίου πάχους υπερκερατωτικής ακτινικής κεράτωσης (βαθμίδα I/II) σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες ασθενείς, καθώς και για τη θεραπεία κονδυλωμάτων (5-φθοριοουρακίλη, διάλυμα 0,5%) ή τη θεραπεία επιφανειακών προ-κακοήθων και κακοήθων δερματικών αλλοιώσεων, κερατώσεων συμπεριλαμβανομένων των γεροντικών, ακτινικών και αρσενικών μορφών, κερατοακανθώματος, της νόσου BOWEN και επιφανειακού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (5-FU, 5% κρέμα).

Η φλουοκυτοσίνη (5-FC), ένα άλλο προ-φάρμακο της 5-φθοριοουρακίλης, ενδείκνυται ειδικά για σοβαρές συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις με παθογόνα ανθεκτικά σε αντιμικροβιακές ουσίες.

Η DPD αποτελεί το κύριο ένζυμο μεταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης (80-85% της καταβολικής κάθαρσης). Η ενεργότητά της υπόκειται σε ευρεία μεταβλητότητα, με αποτέλεσμα ένα πιθανό εύρος ενζυματικού λειτουργικού ελλείμματος που κυμαίνεται από μερική έως πλήρη απώλεια ενζυματικής δραστηριότητας. Η ανεπάρκεια DPD συνδέεται εν μέρει με γενετικούς πολυμορφισμούς στο γονίδιο DPYD, αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται σε άλλες αιτίες. Ο επιπολασμός της μερικής και πλήρους ανεπάρκειας DPD σε ολόκληρο τον πληθυσμό ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών πηγών και έχει εκτιμηθεί σε περίπου 3%-9% και 0,01%-0,3%, αντίστοιχα.

Η φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ανεπάρκεια DPD με 5-φθοριοουρακίλη ή συγγενικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες όπως σοβαρή διάρροια, στοματίτιδα, ουδετεροπενία και νευροτοξικότητα. Η συσχετιζόμενη με τη φθοριοπυριμιδίνη τοξικότητα σε ασθενείς με ανεπάρκεια DPD φαίνεται να συνδέεται με τη δραστηριότητα της DPD και οι ισχυρότερες, συχνά απειλητικές για τη ζωή ή ακόμη και θανάσιμες τοξικότητες παρατηρούνται σε ασθενείς με πλήρη ανεπάρκεια DPD. Ως εκ τούτου, η PRAC είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της παρεντερικής 5-φθοριοουρακίλης και των συγγενικών ουσιών καπεσιταβίνη, τεγκαφούρη και φλουοκυτοσίνη δεν είναι ευνοϊκή σε ασθενείς με πλήρη ανεπάρκεια DPD και συνεπώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή πλήρη ανεπάρκεια DPD.

Η κλινική κατάσταση σε περίπτωση μερικής απώλειας της δραστηριότητας της DPD είναι λιγότερο σαφής. Η μερική ανεπάρκεια DPD συσχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας, αλλά ελλείψει κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας, οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με προσοχή. Ενδέχεται να εξεταστεί μείωση της δόσης.

Για την αξιολόγηση μεθόδων για τον εντοπισμό ασθενών με μερική ή πλήρη ανεπάρκεια DPD πριν από τη θεραπεία και τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή τοξικοτήτων, η PRAC εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά την παραπομπή από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων σε σχέση με τον κίνδυνο τοξικότητας που συσχετίζεται με ανεπάρκεια διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD) και με τις διάφορες μεθόδους διαλογής που διατίθενται επί του παρόντος για τον εντοπισμό ασθενών με ανεπάρκεια DPD, καθώς και μια ανάλυση των δεδομένων EudraVigilance από τον EMA και τις παρεμβάσεις τρίτων. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την έκβαση μιας διαβούλευσης με την Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα ογκολογίας και την ομάδα εργασίας του EMA για τη φαρμακογονιδιωματική.

Η ταυτοποίηση των ασθενών με πλήρη και εν μέρει ανεπάρκεια DPD μπορεί να καθοδηγήσει την απόφαση σχετικά με τους ασθενείς που δεν θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με φθοριοπυριμιδίνες και εκείνους που θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση, λόγω του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες. Ο γονοτυπικός και ο

φαινοτυπικός προσδιορισμός θεωρούνται ως οι καλύτερες διαθέσιμες μέθοδοι για την ταυτοποίηση ασθενών με ανεπάρκεια DPD, αλλά και οι δύο μέθοδοι έχουν κάποιους περιορισμούς.

Ο προσδιορισμός του γονότυπου μπορεί να εντοπίσει μόνο τις ανεπάρκειες DPD που συσχετίζονται με τις παραλλαγές της DPYD που έχουν υποβληθεί σε δοκιμές, αν και φαίνεται ότι άλλες σπάνιες ή άγνωστες παραλλαγές της DPYD, ή μη γενετικοί παράγοντες, ενδέχεται επίσης να εμπλέκονται με τη μειωμένη δραστηριότητα της DPD. Επιπλέον, ο γονότυπος της DPYD και η δραστηριότητα της DPD συνδέονται μόνο σε μέτριο βαθμό. Ένας αριθμός ασθενών με ετερόζυγο γονότυπο DPYD έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν φυσιολογική δραστηριότητα DPD και επομένως ενδέχεται να λάβουν ψευδώς θετική διάγνωση. Ωστόσο, μεταξύ των διαθέσιμων μεθόδων διαλογής ο φαινοτυπικός προσδιορισμός της DPD είναι η ευκολότερη στην εκτέλεση, η πιο σιβαρή και η καλύτερα υλοποιημένη τεχνική.

Ο φαινοτυπικός προσδιορισμός της DPD μπορεί να ξεπεράσει αυτές τις προκλήσεις με άμεση μέτρηση του ενδογενούς υποστρώματος ουρακίλης (U) της DPD. Ωστόσο, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τα επίπεδα αποκοπής της ουρακίλης που ορίζουν την πλήρη και μερική ανεπάρκεια DPD, καθώς αυτά δεν έχουν επικυρωθεί για το μέλλον. Επιπλέον, λείπουν αξιόπιστα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της προσαρμοστικής δοσολογίας μετά από αποτελέσματα δοκιμών προσδιορισμού φαινοτύπου της DPD.

Ελλείπει δεδομένων σύγκρισης των δύο μεθόδων, η PRAC πρότεινε να συμπεριληφθούν και οι δύο στις ΠΧΠ ως πιθανές προσεγγίσεις για τον εντοπισμό ασθενών με ανεπάρκεια DPD.

Οι δοκιμές πριν από τη φαρμακευτική αγωγή για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD μπορούν να εντοπίσουν ασθενείς με ανεπάρκεια DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD c.1905+1G>A [επίσης γνωστή ως DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορούν να προκαλέσουν πλήρη απώλεια ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές ενδέχεται επίσης να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές της DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας όταν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με φθοριοπυριμιδίνες. Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο της DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο γονίδιο c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία ενζυματικής δράσης της DPD.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου c.1905+1G>A στο γονίδιο DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για τις παραλλαγές c.2846A>T, 2.6-6.3%, c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για τη c.1679T>G. Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών της DPYD σε άλλους πληθυσμούς εκτός του Καυκάσιου είναι περιορισμένα. Επί του παρόντος, οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απύσες σε πληθυσμούς αφρικανικής (αφρο-αμερικανικής) ή ασιατικής προέλευσης.

Μεταξύ των διαφόρων μεθόδων φαινοτυπικού προσδιορισμού που έχουν ερευνηθεί μέχρι στιγμής, η μέτρηση των επιπέδων ουρακίλης στο αίμα έχει προσδιοριστεί ως η πιο κλινικά χρήσιμη. Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της ανεπάρκειας DPD, συνιστάται η μέτρηση των προ-θεραπευτικών επιπέδων του ενδογενούς υποστρώματος ουρακίλης (U) της DPD στο αίμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρακίλης πριν από τη φαρμακευτική αγωγή συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που ορίζουν την πλήρη και μερική ανεπάρκεια DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 16 ng/ml και < 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό μερικής ανεπάρκειας DPD και να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης. Ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους ανεπάρκειας DPD και να συσχετίζεται με απειλητική για τη ζωή ή θανάσιμη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης. Για τον

καλύτερο χαρακτηρισμό των επιπέδων αποκοπής για την ανεπάρκεια DPD και τη σχετική βέλτιστη προσαρμογή της δόσης, απαιτείται περισσότερη έρευνα.

Εκτός από τις προληπτικές δοκιμές DPD, η θεραπευτική φαρμακοεπαγρύπνηση (TDM) των επιπέδων 5-φθοριοουρακίλης στο αίμα αποτελεί συνιστώμενη στρατηγική για τη βελτιστοποίηση της δοσολογίας της 5-φθοριοουρακίλης. Για ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλεβίως), η TDM μπορεί επομένως να αποτελέσει πολύτιμη συμπληρωματική μέθοδο στις μεθόδους εκ των προτέρων ανίχνευσης ανεπάρκειας DPD όπως ο φαινοτυπικός ή ο γονοτυπικός προσδιορισμός και να ξεπεραστούν οι περιορισμένες γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μειωμένης δόσης. Ο συνδυασμός εκ των προτέρων φαινοτυπικού ή γονοτυπικού προσδιορισμού με TDM μπορεί να βελτιώσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με βάση την 5-φθοριοουρακίλη. Επομένως, πληροφορίες σχετικά με την TDM περιλαμβάνονται στις ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια). Η TDM δεν θεωρείται χρήσιμη για ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με καπεσιταβίνη, καθώς η συστηματική έκθεση στην καπεσιταβίνη και μεταβολίτες της καπεσιταβίνης στο πλάσμα φαίνεται να προβλέπει ελάχιστα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Οι νέες συστάσεις για τις δοκιμές της DPD πριν από τη φαρμακευτική αγωγή χαρακτηρίζονται ως σημαντική αλλαγή της τρέχουσας πρακτικής σε σχέση με τα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να κοινοποιούνται στους σχετικούς επαγγελματίες στον τομέα της υγείας από την DHPC.

Η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με μερική ανεπάρκεια DPD καθώς και η καλύτερη μεθοδολογία δοκιμών για τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας παραμένει αβέβαιη και θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Οι ΚΑΚ και άλλοι σχετικοί ενδιαφερόμενοι, συμπεριλαμβανομένης της ακαδημαϊκής κοινότητας, ενθαρρύνονται για τη διενέργεια περαιτέρω έρευνας με επίκεντρο τα τρέχοντα κενά και τις γνωσιακές αβεβαιότητες, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων της βέλτιστης μεθόδου δοκιμής για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας που συσχετίζεται με την DPD, της βέλτιστης δόσης για τους ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα εξέτασης για μερική ανεπάρκεια DPD, της κλινικής έκβασης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα (OS, PFS) και την ασφάλεια (συχνότητα τοξικότητας \geq βαθμού 3) σε ασθενείς με μερική ανεπάρκεια DPD, της ανθεκτικότητας των προτεινόμενων ανώτατων (>150 ng/ml) και κατώτατων (≤ 16 ng/ml) τιμών αποκοπής για την ουρακιλαίμια για τη διάκριση των ασθενών με φυσιολογική δραστηριότητα της DPD, μερική ανεπάρκεια DPD και πλήρη ανεπάρκεια DPD, και της υλοποίησης της σύστασης για διερευνητικό έλεγχο ασθενών με ανεπάρκεια DPD και χρήση TDM στα διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ.

Σε αντίθεση με την έκθεση στη φθοριοπυριμιδίνη στον καρκίνο, η συστηματική διαθεσιμότητα της 5-φθοριοουρακίλης είναι συνήθως πολύ χαμηλή μετά την τοπική εφαρμογή. Στους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με σκεύασμα φθοριοουρακίλης 5%, με μετρήσιμες συγκεντρώσεις της 5-φθοριοουρακίλης στο πλάσμα και επαρκή σημεία δεδομένων για τον υπολογισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, η ΠΚΚ κυμάνθηκε από 14,507 έως 37,518 ng-h/ml, επίπεδα τα οποία είναι 100-1.000 φορές χαμηλότερα από τη συνιστώμενη ΠΚΚ για τη θεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη στον καρκίνο. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου των τοπικών σκευασμάτων 5-φθοριοουρακίλης σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις παραμένει αμετάβλητη και δεν απαιτούνται δοκιμές της DPD πριν από τη φαρμακευτική αγωγή για ασθενείς που λαμβάνουν τοπική 5-φθοριοουρακίλη. Ωστόσο, η PRAC θεώρησε ότι οι πληροφορίες θα πρέπει να παρέχονται στις πληροφορίες προϊόντος αυτών των προϊόντων ώστε να αντικατοπτρίζεται ο χαμηλός κίνδυνος για ασθενείς με ανεπάρκεια DPD και ο πιθανός υψηλότερος κίνδυνος σε περίπτωση συστηματικής έκθεσης.

Η φθοριοουρακίλη είναι μεταβολίτης της φλουοκυτοσίνης. Η DPD είναι ένα ένζυμο-κλειδί που εμπλέκεται στον μεταβολισμό και την αποβολή της φθοριοουρακίλης και παρόλο που μόνο μια μικρή ποσότητα φλουοκυτοσίνης μεταβολίζεται σε φθοριοουρακίλη, ο κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας επαγόμενη από τη φθοριοουρακίλη λόγω ανεπάρκειας DPD δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Επί

αυτής της βάσης, η PRAC θεώρησε ότι η φλουοκυτοσίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γνωστή πλήρη ανεπάρκεια DPD. Επιπλέον, ο προσδιορισμός της δραστηριότητας της DPD μπορεί να ληφθεί υπόψη σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης ή πιθανολογούμενης τοξικότητας του φαρμάκου. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης τοξικότητας του φαρμάκου, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής. Η PRAC συνέστησε την κοινοποίηση αυτών των πληροφοριών στους σχετικούς επαγγελματίες στον τομέα της υγείας από την DHPC. Δεδομένου ότι οι μυκητιασικές λοιμώξεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ταχέως, η καθυστέρηση στην έναρξη της φλουοκυτοσίνης δεν είναι ορθή και επομένως δεν απαιτούνται δοκιμές της DPD πριν από τη φαρμακευτική αγωγή.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη και συγγενικές ουσίες.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της επανεξέτασης σε σχέση με τον κίνδυνο τοξικότητας που συσχετίζεται με ανεπάρκεια διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD) και με τις διάφορες μεθόδους διερευνητικού ελέγχου που διατίθενται επί του παρόντος για τον εντοπισμό ασθενών με ανεπάρκεια DPD. Αυτά τα δεδομένα περιλάμβαναν τις απαντήσεις που υπέβαλαν γραπτώς οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας, μια ανάλυση των δεδομένων EudraVigilance από τον EMA, τις παρεμβάσεις τρίτων, καθώς και την έκβαση της διαβούλευσης με την Επιστημονική συμβουλευτική ομάδα ογκολογίας και την ομάδα εργασίας του EMA για τη φαρμακογονιδιωματική.
- Η PRAC επιβεβαίωσε την τρέχουσα γνώση ότι η χρήση 5-φθοριοουρακίλης για συστηματική χρήση και συγγενικών ουσιών σε ασθενείς με ανεπάρκεια DPD συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλεβίως χορηγούμενης) και των συγγενικών ουσιών καπεσιταβίνη, τεγκαφούρη και φλουοκυτοσίνη είναι αρνητική σε ασθενείς με πλήρη ανεπάρκεια DPD και επιβεβαίωσε ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή πλήρη ανεπάρκεια DPD. Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με μερική ανεπάρκεια DPD θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με προσαρμοσμένη δόση έναρξης.
- Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, η PRAC συνέστησε τη διενέργεια δοκιμών ανεπάρκειας DPD πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Η PRAC θεώρησε ότι ο γονοτυπικός και φαινοτυπικός προσδιορισμός με την αξιολόγηση των επιπέδων ουρακίλης στο αίμα αποτελούν σήμερα τις πιο κατάλληλες μεθόδους για τον προσδιορισμό ασθενών με ανεπάρκεια DPD. Παρόλο που και οι δύο μέθοδοι έχουν περιορισμούς, η PRAC συμφώνησε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια), καπεσιταβίνη και τεγκαφούρη θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με αυτές τις δύο μεθοδολογίες δοκιμής μαζί με οδηγίες για την εξέταση των ισχυουσών κλινικών κατευθυντήριων γραμμών.
- Για ασθενείς που χρήζουν φαρμακευτικής αγωγής με φλουοκυτοσίνη, η PRAC θεώρησε ότι οι δοκιμές της DPD πριν από τη φαρμακευτική αγωγή δεν θα ήταν συμβατές με την ανάγκη άμεσης αγωγής που απαιτείται για συστηματικές λοιμώξεις από ζυμομύκητες και μυκητιάσεις και, ως εκ

τούτου, συμφώνησε ότι δεν απαιτούνται δοκιμές για ανεπάρκεια DP πριν από τη φαρμακευτική αγωγή.

- Λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή συστηματική διαθεσιμότητα της 5-φθοριοουρακίλης μετά από τοπική εφαρμογή, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των τοπικών σκευασμάτων 5-φθοριοουρακίλης παραμένει αμετάβλητη σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, αλλά στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να εισαχθούν πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο τοξικότητας σε ασθενείς με ανεπάρκεια DPD σε περίπτωση συστηματικής έκθεσης.
- Η PRAC συμφώνησε επίσης για τις άμεσες κοινοποιήσεις στους επαγγελματίες στον τομέα της υγείας (DHPC), μαζί με τα χρονοδιαγράμματα για τη διανομή τους.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη και τις συγγενικές ουσίες καπεσιταβίνη, τεγκαφούρη και φλουοκυτοσίνη παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή συνιστά την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη ή τις συγγενικές ουσίες καπεσιταβίνη, φλουοκυτοσίνη και τεγκαφούρη.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.