



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 Ιουλίου 2020
EMA/402123/2020

Συστάσεις του EMA αναφορικά με τον έλεγχο του ενζύμου DPD πριν από την έναρξη θεραπείας με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη τεγαφούρη και φθοριοκυτοσίνη

Στις 30 Απριλίου 2020, ο EMA διατύπωσε συστάσεις εισηγούμενος την εξέταση των ασθενών που πρόκειται να ξεκινήσουν αντικαρκινική θεραπεία με φθοριοουρακίλη χορηγούμενη με ένεση ή έγχυση (στάγδην χορήγηση) ή με τα συναφή φάρμακα καπεσιταβίνη και τεγαφούρη, με σκοπό τον έλεγχο τυχόν έλλειψης του ενζύμου δεϋδρογενάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD).

Δεδομένου ότι η χορήγηση φθοριοκυτοσίνης (άλλο φάρμακο συναφές με τη φθοριοουρακίλη) για τη θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων δεν πρέπει να αναβάλλεται, η εξέταση των ασθενών για τυχόν έλλειψη του ενζύμου DPD πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν είναι απαραίτητη.

Οι ασθενείς με παντελή έλλειψη του ενζύμου DPD δεν πρέπει να λαμβάνουν φάρμακα με φθοριοουρακίλη. Για τους ασθενείς με μερική έλλειψη του ενζύμου, ο γιατρός μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο έναρξης αντικαρκινικής θεραπείας με δόσεις μικρότερες από τις κανονικές ή τη διακοπή της θεραπείας με φθοριοκυτοσίνη, εφόσον παρουσιαστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι εν λόγω συστάσεις δεν αφορούν φάρμακα φθοριοουρακίλης που εφαρμόζονται στο δέρμα για παθήσεις όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα, καθώς οι ποσότητες του φαρμάκου που μπορούν να απορροφηθούν μέσω του δέρματος είναι πολύ μικρές.

Σημαντικό μέρος του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει έλλειψη του ενζύμου DPD,¹ το οποίο είναι απαραίτητο για τη διάσπαση της φθοριοουρακίλης και των συναφών φαρμάκων καπεσιταβίνη, τεγαφούρη και φθοριοκυτοσίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση φθοριοουρακίλης στο αίμα μετά από χορήγηση των εν λόγω φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ουδετεροπενία (χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις), νευροτοξικότητα (βλάβη του νευρικού συστήματος), σοβαρή διάρροια και στοματίτιδα (φλεγμονή στον στοματικό βλεννογόνο).

Οι ασθενείς εξετάζονται για τυχόν έλλειψη του ενζύμου DPD με μέτρηση των επιπέδων ουρακίλης (μιας ουσίας που διασπάται από το ένζυμο DPD) στο αίμα ή με έλεγχο για την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων (αλλαγών) στο γονίδιο του DPD. Οι σχετικές κλινικές οδηγίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

¹ Έως το 9% του καυκάσιου πληθυσμού έχει χαμηλά επίπεδα λειτουργικού ενζύμου DPD, ενώ ποσοστό έως 0,5% παρουσιάζει παντελή έλλειψη του ενζύμου.



Πληροφορίες για τους ασθενείς

Θεραπεία με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη

- Πριν από την έναρξη αντικαρκινικής θεραπείας με φθοριοουρακίλη χορηγούμενη με ένεση ή έγχυση (στάγδην χορήγηση), καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη, ο γιατρός σας πρέπει να ελέγξει αν έχετε λειτουργικό ένζυμο DPD.
- Σε περίπτωση που είναι γνωστό ότι πάσχετε από παντελή έλλειψη του ενζύμου, οι εν λόγω θεραπείες δεν θα σας χορηγηθούν, καθώς θα αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Σε περίπτωση μερικής έλλειψης του ενζύμου, ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει θεραπεία με χαμηλές δόσεις, οι οποίες μπορούν να αυξηθούν εφόσον δεν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μερική έλλειψη του ενζύμου DPD ή αν κάποιος συγγενής σας πάσχει από μερική ή παντελή έλλειψη του ενζύμου, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού λάβετε τα εν λόγω φάρμακα.
- Αν χρησιμοποιείτε φθοριοουρακίλη στο δέρμα για παθήσεις όπως η ακτινική κεράτωση και τα κονδυλώματα, τότε δεν χρειάζεται να κάνετε εξέταση για το ένζυμο DPD, καθώς η ποσότητα φθοριοουρακίλης που απορροφάται από τον οργανισμό μέσω του δέρματος είναι πολύ μικρή.
- Αν έχετε απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας ή με την εξέταση για το ένζυμο DPD, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία με φθοριοκυτοσίνη

- Η φθοριοκυτοσίνη είναι φάρμακο συναφές με τη φθοριοουρακίλη, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών ζυμομυκητιασικών και μυκητιασικών λοιμώξεων, περιλαμβανομένων ορισμένων μορφών μηνιγγίτιδας (φλεγμονής των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό).
- Δεδομένου ότι η φθοριοκυτοσίνη χορηγείται σε επείγουσες περιπτώσεις, δεν απαιτείται ο προθεραπευτικός έλεγχος για το ένζυμο DPD (ο οποίος μπορεί να διαρκέσει έως και μία εβδομάδα), ούτως ώστε να μην αναβάλλεται η έναρξη της θεραπείας.
- Σε περίπτωση που είναι γνωστό ότι πάσχετε από παντελή έλλειψη του ενζύμου DPD, δεν πρέπει να λάβετε φθοριοκυτοσίνη, διότι υπάρχει κίνδυνος απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία με φθοριοκυτοσίνη. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να ελέγξει τη δραστηριότητα του ενζύμου DPD, καθώς ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου.
- Αν έχετε απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας ή με την εξέταση για το ένζυμο DPD, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη και τεγαφούρη

- Οι ασθενείς με μερική ή παντελή έλλειψη του ενζύμου DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη, τεγαφούρη).

Για τον λόγο αυτό, πριν από την έναρξη θεραπείας με φθοριοπυριμιδίνες, συνιστάται φαινοτυπικός και/ή γονοτυπικός έλεγχος.

- Η θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν φθοριοουρακίλη, καπεσιταβίνη ή τεγαφούρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παντελή έλλειψη του ενζύμου DPD.
- Στην περίπτωση ασθενών με μερική έλλειψη του ενζύμου DPD μπορεί να εξετάζεται η δυνατότητα μειωμένης δόσης έναρξης.
- Η παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής με φθοριοουρακίλη μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχείς εγχύσεις φθοριοουρακίλης.

Φθοριοκυτοσίνη

- Ο προθεραπευτικός έλεγχος για τυχόν έλλειψη του ενζύμου DPD δεν είναι απαραίτητος, ούτως ώστε να μην αναβάλλεται η έναρξη της θεραπείας με φθοριοκυτοσίνη.
- Η θεραπεία με φθοριοκυτοσίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή παντελή έλλειψη του ενζύμου DPD λόγω του κινδύνου απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.
- Σε περίπτωση τοξικότητας του φαρμάκου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με φθοριοκυτοσίνη. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης ή πιθανολογούμενης τοξικότητας του φαρμάκου, μπορεί να εξετάζεται ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου DPD.

Δύο άμεσες κοινοποιήσεις (μία για τη φθοριοουρακίλη, την καπεσιταβίνη και την τεγαφούρη και μία δεύτερη για τη φθοριοκυτοσίνη) έχουν διαβιβαστεί στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που εμπλέκονται στη συνταγογράφηση, στη διάθεση ή στη χορήγηση των φαρμάκων. Οι κοινοποιήσεις αυτές έχουν δημοσιευτεί επίσης σε [ειδική σελίδα](#) στον διαδικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η επανεξέταση αφορά φάρμακα φθοριοουρακίλης που χορηγούνται με ένεση ή εφαρμόζονται στο δέρμα, καθώς και φάρμακα που περιέχουν καπεσιταβίνη και τεγαφούρη χορηγούμενα από το στόμα (γνωστά ως προφάρμακα φθοριοουρακίλης), τα οποία μετατρέπονται στον οργανισμό σε φθοριοουρακίλη. Αφορά επίσης το αντιμυκητιασικό φάρμακο φθοριοκυτοσίνη, το οποίο χορηγείται με ένεση ή από το στόμα και μετατρέπεται στον οργανισμό εν μέρει σε φθοριοουρακίλη.

Η φθοριοουρακίλη που χορηγείται με ένεση ή έγχυση και τα προφάρμακά της χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου. Δρουν αλληλεπιδρώντας με τα ένζυμα που εμπλέκονται στην παραγωγή νέου DNA, αναστέλλοντας έτσι την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Η φθοριοουρακίλη που εφαρμόζεται στο δέρμα χρησιμοποιείται κατά διαφόρων δερματικών παθήσεων, όπως η ακτινική κεράτωση και τα δερματικά κονδυλώματα.

Η καπεσιταβίνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον EMA με την εμπορική ονομασία Xeloda, καθώς και υπό μορφή διάφορων άλλων γενόσημων φαρμάκων. Φάρμακο που περιέχει τεγαφούρη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον EMA με την εμπορική ονομασία Teysuno.

Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα που περιέχουν τεγαφούρη και καπεσιταβίνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε εθνικό επίπεδο, όπως και όλα τα φάρμακα που περιέχουν φθοριοουρακίλη και φθοριοκυτοσίνη.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Τον Μάρτιο του 2019, κατόπιν αιτήματος του γαλλικού ρυθμιστικού οργανισμού φαρμάκων ANSM, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων.

Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστικές νομικά δεσμευτικές αποφάσεις για τα σχετικά φάρμακα την περίοδο από τις 3 Ιουλίου έως τις 7 Ιουλίου 2020, οι οποίες ισχύουν σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.