

Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

5-Fluorouracilo (i.v.), capecitabina y tegafur: identificación de pacientes con riesgo de toxicidad grave por déficit de DPD

4 de Junio de 2020

Estimado profesional sanitario,

Los Titulares de Autorización de Comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen 5-Fluorouracilo i.v. (5-FU), capecitabina o tegafur, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desean informarle de lo siguiente:

Resumen

- **Los pacientes con déficit parcial o completo de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) tienen un incremento del riesgo de desarrollar toxicidad grave durante el tratamiento con fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina, tegafur).**
- **Por dicho motivo se recomienda realizar un test fenotípico y/o genotípico antes del inicio del tratamiento con fluoropirimidinas.**
- **El tratamiento con medicamentos que contienen 5-FU, capecitabina o tegafur está contraindicado en pacientes con deficiencia completa de DPD.**
- **Debe considerarse la administración de una dosis de inicio reducida en los pacientes con deficiencia parcial de DPD.**
- **La monitorización farmacoterapéutica (MFT) de fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes que reciben 5-fluorouracilo en infusión continua.**

Antecedentes sobre esta información de seguridad

Las fluoropirimidinas son un grupo de medicamentos antineoplásicos que incluyen 5-fluorouracilo (5-FU) y sus profármacos capecitabina y tegafur, con diferentes presentaciones:

- 5-FU parenteral: es un componente del tratamiento estándar de una variedad de neoplasias, incluyendo cáncer colorrectal, pancreático, gástrico, de mama, y de cabeza y cuello, usado sobre todo en combinación con otros agentes antineoplásicos;
- Capecitabina: es un profármaco de administración oral del 5-FU, indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal, gástrico y de mama;

- Tegafur: es un profármaco de administración oral del 5-FU, indicado para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumores gastrointestinales avanzados o recurrentes (incluyendo esófago y páncreas), carcinoma metastásico de mama y tumores de cabeza y cuello avanzados (estadios III y IV).

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es una enzima fundamental del catabolismo del 5-FU cuya actividad está sujeta a una amplia variabilidad interindividual. La deficiencia completa de esta enzima es rara (0,01-0,5% de los caucásicos), mientras que la deficiencia parcial se estima que afecta al 3-9% de la población caucásica.

La reducción de la actividad de la DPD conlleva un incremento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal en los pacientes tratados con 5-FU o sus profármacos. A pesar de obtenerse resultados negativos en los test de deficiencia de DPD, puede llegar a producirse toxicidad grave.

- Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un riesgo alto de toxicidad potencialmente mortal o mortal por lo que no deben ser tratados con fluoropirimidinas.
- Los pacientes con deficiencia parcial de DPD tienen un incremento del riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar la administración de una dosis de inicio reducida para minimizar este riesgo. Las dosis siguientes podrán incrementarse en caso de que no aparezca toxicidad importante, aunque la eficacia de una dosis reducida no ha sido establecida.

Test pre-tratamiento de actividad de DPD

Para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar toxicidad grave, se recomienda realizar un test pre-tratamiento de deficiencia de DPD, a pesar de las dudas existentes acerca de la metodología óptima de dichos test.

Tanto la genotipificación de la codificación del gen DPD (DPYD) como la fenotipificación midiendo los niveles de uracilo en sangre son métodos aceptables. Se recomienda seguir las recomendaciones sobre genotipificación o fenotipificación de DPD recogidas en las Guías Nacionales.

Genotipificación

Aunque existen otras variantes genóticas raras que también pueden asociarse a un incremento del riesgo de toxicidad grave, las principales son las cuatro siguientes: c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3.

Fenotipificación

La deficiencia de DPD se asocia con niveles elevados de uracilo en plasma antes del tratamiento. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml es indicativo de deficiencia parcial de DPD, mientras que un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml es indicativo de deficiencia enzimática completa.

Monitorización Farmacoterapéutica (MFT) en pacientes tratados con 5-FU (i.v.)

De forma complementaria a los test de DPD, la MFT de fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes tratados con 5-FU en infusión continua. Se recomienda un área bajo la curva de entre 20 y 30 mg por h/L.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos tras su autorización. Ello permite realizar una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del producto.

Puede notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o través del formulario electrónico disponible en: <https://www.notificaRAM.es/>

Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia del TAC correspondiente, a través de los datos de contacto indicados en el Anexo I de esta comunicación.

Datos de contacto de las compañías

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional, por favor, contacte con el laboratorio titular del medicamento a través de los datos de contacto que figuran en el Anexo I de esta carta.

ANEXO I: Datos de contacto de los Titulares de Autorización de Comercialización

Medicamento	Laboratorio Titular	Persona Responsable de farmacovigilancia
<ul style="list-style-type: none"> •XELODA 150 mg comprimidos recubiertos con película •XELODA 500 mg comprimidos recubiertos con película 	ROCHE FARMA, S.A.	M^a José Sánchez-Navarro Jefe Unidad Seguridad de Medicamentos C/ Ribera del Loira nº 50, 28042 (Madrid) Teléfono: 913248183 Email: madrid.drug_safety@roche.com
<ul style="list-style-type: none"> •Capecitabina Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Capecitabina Accord 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Capecitabina Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Fluorouracilo Accord 50 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG 	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.	Carles Aviñó Technical, Regulatory Affairs and PhV Director World Trade Center Moll de Barcelona, s/n, Edificio Est, 6ª planta 08039 Barcelona Email: spain@accord-healthcare.com
<ul style="list-style-type: none"> •Utefos 400 mg cápsulas duras (tegafur) 	MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.	Mireia González Olmos Responsable de Farmacovigilancia Teléfono: 900 102 712 Email: phvg.spain@mylan.com
<ul style="list-style-type: none"> •XELCIP 150 MG comprimidos recubiertos con película EFG •XELCIP 500 MG comprimidos recubiertos con película EFG 	CIPLA EUROPE NV	José Alberto Ayala Ortiz Responsable de Farmacovigilancia Teléfono: +800654770 Email: drugsafety@cipla.com cipla@pvpharm.com
<ul style="list-style-type: none"> •Capecitabina Kern Pharma 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Capecitabina Kern Pharma 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Capecitabina Kern Pharma 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG 	KERN PHARMA, S.L.	Helena Gimeno Benito Responsable de Farmacovigilancia Teléfono: 937 002 525 Email: farmacovigilancia@kernpharma.com
<ul style="list-style-type: none"> •Capecitabina Normon 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG •Capecitabina Normon 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG 	LABORATORIOS NORMON, S.A.	Carlos Govantes Estesó Responsable de Farmacovigilancia Teléfono: 918065240 Email: farmacovigilancia@normon.com