



Data: 11/05/2020

Referència: 2020034
MR

NOTA INFORMATIVA

Informació de seguretat envers l'ús de fluoruracil, capecitabina, tegafur i flucitosina en pacients amb dèficit d'hidropirimidina deshidrogenasa.

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

* Oficines de farmàcia * Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears * Entitats proveïdores d'atenció primària * Magatzems de distribució farmacèutica * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis d'infermeria * Col·legis de metges * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Serveis de farmàcia hospitalària *

Us fem arribar adjunta la Nota Informativa emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en relació amb l'ús de fluoruracil, capecitabina, tegafur i flucitosina en pacients amb dèficit d'hidropirimidina deshidrogenasa.

Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques

Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa

Fecha de publicación: 11 de mayo de 2020

Categoría: medicamentos de uso humano, farmacovigilancia

Referencia: MUH (FV) 8/2020

- **Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves.**
- **Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos al estos tratamientos**
- **La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.**
- **En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible.**
- **Para pacientes tratados con flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.**

Fluorouracilo es un análogo de pirimidina de administración parenteral, indicado en el tratamiento antineoplásico de diversos tipos de cáncer. También se encuentra comercializado en aplicación tópica para el tratamiento de queratosis actínica hiperqueratósica. Capecitabina y tegafur son profármacos de fluorouracilo, de administración oral, y también indicados en diversos tipos de neoplasias ([consultar las fichas técnicas de estos medicamentos](#) para información detallada).

Flucitosina, es un antifúngico derivado de pirimidina no comercializado en España, disponible a través del programa de medicamentos en situaciones especiales. Se metaboliza parcialmente a fluorouracilo.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo del fluorouracilo, con una actividad sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. La deficiencia completa de la actividad de DPD es muy rara, estimada del 0,01% al 0,5% de individuos caucásicos; la deficiencia parcial se ha estimado entre el 3% y el 8% de la población caucásica.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. Por ello, estos pacientes no deben ser tratados con los fármacos mencionados anteriormente.

Recientemente, se ha finalizado una revisión de la información disponible sobre los métodos para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, con objeto de establecer recomendaciones más concretas en las fichas técnicas europeas de estas dihidropirimidinas de las existentes hasta ahora.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos.
- Los pacientes con deficiencia completa de DPD no deben ser tratados con fluorouracilo, capecitabina o tegafur. En aquellos con deficiencia parcial de DPD debe iniciarse el tratamiento con una dosis reducida, y la monitorización de los niveles de fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico.
- La absorción sistémica tras la administración tópica de fluorouracilo es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.
- Respecto a flucitosina, dado que habitualmente no se puede retrasar el tratamiento, la realización de pruebas de deficiencia de DPD antes del inicio del tratamiento no será posible en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad por flucitosina.
- A pesar de las incertidumbres existentes sobre los métodos para identificar la deficiencia de DPD, se recomienda realizar pruebas de genotipo y fenotipo antes de iniciar el tratamiento
 - Pruebas de genotipo: existen cuatro variantes¹ del gen (DPYD) que codifica la DPD, cuya presencia causa una deficiencia completa o una reducción de la actividad de la DPD. Aunque existen otras variantes muy raras y otros factores que también pueden influir, este método es el más establecido y más sencillo de realizar
 - Pruebas de fenotipo: se pueden identificar pacientes con riesgo alto mediante la determinación de uracilo endógeno (substrato de la DPD) en plasma antes de iniciar el tratamiento. Aunque existen ciertas incertidumbres para establecer los umbrales de estos niveles que determinarían una deficiencia completa o parcial de la actividad DPD, se considera que un nivel de uracilo entre 16 ng/ml y 150 ng/ml es indicativo de deficiencia parcial de DPD, un nivel igual o superior a 150 ng/ml se considera indicativo de una deficiencia completa.
 - Monitorización durante el tratamiento:

La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/L. Para capecitabina, no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina se actualizarán a nivel europeo con nueva información sobre este tema de seguridad.

¹ c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3



Recomendaciones para profesionales sanitarios

- Siempre que sea posible, realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo en los pacientes candidatos a tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur antes de iniciar el tratamiento. La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible. Esta recomendación no es aplicable a capecitabina ya que no se ha confirmado una buena correlación entre los niveles plasmáticos y la toxicidad.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. No se ha establecido una dosis reducida concreta para estos casos
- Para pacientes tratados con flucitosina, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma, ya que en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son posibles antes de iniciar el tratamiento.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.