



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 April 2020
EMA/229267/2020

Raccomandazioni EMA sul test per il deficit di DPD prima di iniziare il trattamento con i medicinali fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina.

L'EMA ha raccomandato venga verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nei pazienti prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur.

Dal momento che il trattamento con flucitosina (un altro medicinale correlato al fluorouracile) per le infezioni fungine gravi non deve essere ritardato, non è necessario effettuare il test nei pazienti per deficit di DPD prima di iniziare il trattamento.

Ai pazienti che hanno un deficit completo di DPD non devono essere somministrati medicinali contenenti fluorouracile. Per i pazienti con deficit parziale, il medico può prendere in considerazione di iniziare il trattamento anticancro a dosaggi ridotti rispetto al normale o l'interruzione del trattamento con flucitosina se si verificano gravi effetti collaterali.

Queste raccomandazioni non si applicano ai medicinali contenenti fluorouracile usato per patologie della pelle come la cheratosi attinica e le verruche, poiché la quantità di medicinale assorbito attraverso la pelle è bassa.

Una parte significativa della popolazione generale ha una carenza di DPD¹, un enzima necessario per degradare il fluorouracile e i medicinali correlati capecitabina, tegafur e flucitosina. Di conseguenza, a seguito del trattamento con questi medicinali, il fluorouracile può accumularsi nel sangue, portando a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali come la neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi necessari per combattere le infezioni), neurotossicità (danno al sistema nervoso), grave diarrea e stomatite (infiammazione del rivestimento della bocca).

Il deficit di DPD può essere testato nei pazienti o misurando il livello di uracile (una sostanza scomposta dal DPD) nel sangue o controllando la presenza di alcune mutazioni (cambiamenti) nel gene per DPD. Dovrebbero essere prese in considerazione le linee guida cliniche pertinenti.

¹ Fino all'9% della popolazione caucasica ha bassi livelli di un enzima DPD funzionante e fino allo 0,5% manca completamente dell'enzima.



Informazioni per i pazienti

Trattamento con fluorouracile, capecitabina o tegafur

- Prima di iniziare il trattamento del cancro con fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo), capecitabina o tegafur, il medico deve eseguire un test per verificare se voi avete l'enzima DPD funzionante.
- Se hai una completa assenza nota di DPD, non ti verranno somministrati questi trattamenti, in quanto aumenterebbero il rischio di effetti collaterali gravi e potenzialmente letali.
- Se hai un deficit parziale di DPD, il medico può iniziare il trattamento a dosaggi bassi, che può essere aumentato se non si manifestano effetti collaterali gravi.
- Se sai di avere un deficit parziale di DPD o se hai un membro della famiglia che ha un deficit parziale o completo di DPD, rivolgiti al medico o al farmacista prima di assumere questi medicinali.
- Se utilizzi il fluorouracile da applicare sulla pelle per patologie come la cheratosi attinica e le verruche, non è necessario un test per il DPD, poiché il livello di fluorouracile assorbito attraverso la pelle nel corpo è molto basso.
- Se hai qualsiasi domanda sul trattamento o sui test per il DPD rivolgiti al medico o al farmacista

Trattamento con flucitosina

- La flucitosina è un medicinale correlato al fluorouracile che viene utilizzato per il trattamento di gravi infezioni da funghi e lieviti, tra cui alcune forme di meningite (infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale).
- Poiché si può rendere necessario somministrare urgentemente la flucitosina, non è richiesto un test pre-trattamento per la carenza di DPD (che può richiedere fino a una settimana) per evitare qualsiasi ritardo nell'avvio della terapia.
- Se hai un deficit completo noto di DPD non devi assumere flucitosina, a causa del rischio di effetti collaterali potenzialmente fatali.
- In caso di effetti collaterali, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con flucitosina. Il medico può anche prendere in considerazione di effettuare il test della DPD, poiché il rischio di gravi effetti collaterali è maggiore nei pazienti con una bassa attività della DPD.
- In caso di domande sul trattamento o sui test della DPD, si rivolga al medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

Fluorouracile, capecitabina e tegafur

- I pazienti con deficit parziale o completo di DPD hanno un aumentato rischio di tossicità grave durante il trattamento con fluoropirimidine (fluorouracile, capecitabina, tegafur). Si consiglia pertanto di effettuare test di fenotipo e/o genotipo prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine.
- Il trattamento con medicinali contenenti fluorouracile, capecitabina o tegafur è controindicato nei pazienti con deficit completo noto di DPD.

- Per i pazienti con un deficit parziale di DPD, deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di questi medicinali.
- Il monitoraggio terapeutico di fluorouracile nei pazienti in trattamento con fluorouracile mediante infusione continua potrebbe migliorare i risultati del trattamento.

Flucitosina

- Per evitare qualsiasi ritardo nell'avvio della terapia, non è richiesto il test pre-trattamento per la carenza di DPD.
- Il trattamento con flucitosina è controindicato nei pazienti con un deficit completo noto di DPD, a causa del rischio di tossicità fatale.
- In caso di tossicità da farmaci, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con flucitosina. La determinazione dell'attività della DPD può essere presa in considerazione quando la tossicità da farmaco è confermata o sospettata.

Due comunicazioni rivolte agli operatori sanitari (una relativa a fluorouracile, capecitabina e tegafur e un'altra relativa alla flucitosina) saranno inviate a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano questi medicinali. Le due comunicazioni saranno inoltre pubblicate su una pagina dedicata sul sito web dell'EMA e dell'AIFA.

Maggiori informazioni sui medicinali

La revisione riguarda i medicinali contenenti fluorouracile somministrati per iniezione o applicati sulla cute, nonché i medicinali contenenti capecitabina e tegafur assunti per via orale (i cosiddetti profarmaci del fluorouracile), che vengono convertiti in fluorouracile nel corpo. La revisione include anche la flucitosina un medicinale antifungino che viene somministrato per iniezione o per via orale, una frazione del quale viene convertita in fluorouracile nell'organismo.

Il fluorouracile somministrato per iniezione o infusione e i suoi medicinali cosiddetti profarmaci sono usati per trattare vari tumori. Funzionano interferendo con gli enzimi coinvolti nella produzione di nuovo DNA, bloccando così la crescita delle cellule tumorali.

Il fluorouracile applicato sulla pelle viene utilizzato per varie patologie della pelle come la cheratosi attinica e le verruche cutanee.

La capecitabina è stata autorizzata dall'EMA con il nome commerciale di Xeloda così come vari medicinali generici contenenti. Un medicinale contenente tegafur è stato autorizzato dall'EMA con il nome commerciale di Teysuno.

Alcuni medicinali contenenti tegafur e capecitabina sono stati autorizzati con procedura nazionale, così come tutti i medicinali contenenti flucitosina e fluorouracile.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione è stata avviata nel marzo 2019 su richiesta dell'Agenzia francese per i medicinali (ANSM), [ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83 / CE](#).

La revisione è stata inizialmente condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni.

Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia.

Il parere del CHMP sarà ora inoltrato alla Commissione Europea che emetterà una decisione finale legalmente vincolante e applicabile in tutti gli Stati Membri dell'UE, a tempo debito.