



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 March 2020
EMA/125891/2020

Nuovi test di laboratorio e raccomandazioni per il trattamento per i medicinali fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina

Il comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti deve essere verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

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.

Non sono necessari test pre-trattamento per i pazienti trattati con fluorouracile topico (applicato sulla cute per trattare varie patologie della pelle).

La mancanza di un enzima DPD funzionante¹, necessario per degradare il fluorouracile, provoca l'accumulo di fluorouracile nel sangue. Ciò può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali come neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi necessari per combattere le infezioni), neurotossicità (danno al sistema nervoso dell'organismo), grave diarrea e stomatite (infiammazione del rivestimento della bocca).

Il PRAC ha valutato i dati disponibili e ha raccomandato le seguenti misure per garantire l'uso sicuro di fluorouracile e medicinali correlati al fluorouracile:

Fluorouracile, capecitabina e tegafur

Prima di iniziare il trattamento con capecitabina e tegafur, fluorouracile iniettabile o infusione si raccomanda di effettuare il test per il deficit di DPD nei pazienti. Questo può essere fatto misurando il livello di uracile (una sostanza scomposta dal DPD) nel sangue o controllando la presenza di alcune mutazioni (cambiamenti) nel gene per il DPD che sono associate ad un aumentato rischio di gravi effetti collaterali. Dovrebbero essere prese in considerazione le linee guida cliniche pertinenti.

I pazienti con un deficit completo noto di DPD non devono ricevere fluorouracile per iniezione o per infusione, e non devono ricevere capecitabina o tegafur, poiché una completa mancanza di DPD li mette a rischio più elevato di effetti collaterali gravi e potenzialmente letali.

Per i pazienti con un deficit parziale di DPD, deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di questi medicinali; poiché non è stata stabilita l'efficacia di una dose ridotta, le dosi successive

¹ Fino all'8% della popolazione caucasica ha bassi livelli di un enzima DPD funzionante e fino allo 0,5% manca completamente dell'enzima.



possono essere aumentate se non ci sono effetti collaterali gravi. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici di fluorouracile nei pazienti in trattamento con fluorouracile mediante infusione continua potrebbe migliorare i risultati del trattamento.

Non sono necessari test pre-trattamento o aggiustamenti della dose basati sull'attività della DPD per i pazienti che usano fluorouracile topico. Questo perché il livello di fluorouracile assorbito attraverso la pelle nel corpo è estremamente basso e non si prevede che la sicurezza del fluorouracile topico cambi nei pazienti con deficit parziale o completo di DPD.

Flucitosina

La flucitosina è usata per trattare gravi infezioni da lieviti e funghi, incluse alcune forme di meningite (infiammazione delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale). Per evitare qualsiasi ritardo nell'avvio della terapia, non è richiesto il test pre-trattamento per la carenza di DPD.

I pazienti con un deficit completo noto di DPD non devono ricevere flucitosina, a causa del rischio di effetti collaterali potenzialmente letali.

I pazienti con un deficit parziale di DPD hanno anche un aumentato rischio di gravi effetti collaterali. In caso di effetti collaterali, il medico curante deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con flucitosina. Si 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.

Le informazioni presenti nelle informazioni di prodotto per i medici e i pazienti saranno aggiornate per includere le raccomandazioni di cui sopra.

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.

I medicinali contenenti capecitabina e tegafur sono stati autorizzati dall'EMA e sono commercializzati con il nome di Xeloda, Teysuno, così come vari medicinali generici contenenti capecitabina.

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 effettuata 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 saranno ora inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che adotterà il parere dell'Agenzia.