

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

25 Maggio 2020

Medicinali contenenti 5-fluorouracile (i.v.), capecitabina e tegafur: test pre-trattamento per identificare i pazienti con deficit di DPD ad aumentato rischio di tossicità grave

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti 5-fluorouracile i.v. (5-FU), capecitabina o tegafur, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarla di quanto segue:

Sommario:

- **I pazienti con deficit parziale o completo dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) hanno un rischio maggiore di grave tossicità durante il trattamento con fluoropirimidine (5-FU, capecitabina, tegafur).**
- **Si raccomanda il test del fenotipo e/o del genotipo prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine.**
- **Il trattamento con i medicinali contenenti 5-FU, capecitabina o tegafur è controindicato nei pazienti con deficit completo noto di DPD.**
- **Nei pazienti con deficit parziale identificato di DPD prendere in considerazione una dose iniziale ridotta.**
- **Il monitoraggio terapeutico (TDM) del fluorouracile può migliorare i risultati clinici nei pazienti che ricevono infusioni continue di 5-fluorouracile.**

Informazioni sui problemi di sicurezza :

Le fluoropirimidine sono costituite da un gruppo di medicinali antitumorali che includono il 5-fluorouracile (5-FU) e i suoi profarmaci capecitabina e tegafur, con diverse presentazioni:

- **5-FU parenterale:** un componente della terapia standard per una varietà di neoplasie, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, dello stomaco, della mammella e della testa e del collo, usato principalmente in combinazione con altri agenti antitumorali;
- **Capecitabina:** un profarmaco orale di 5-FU, indicato per il trattamento del carcinoma del colon-retto, dello stomaco e del seno;
- **Tegafur:** un profarmaco orale di 5-FU, disponibile in combinazione con due modulatori del metabolismo 5-FU, gimeracil e oteracil, per il trattamento del cancro gastrico.

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è l'enzima principale coinvolto nel catabolismo del 5-FU. L'attività della DPD è soggetta a un'ampia variabilità. La carenza completa di DPD è rara (0,01-0,5% dei Caucasic). Si stima che il deficit parziale di DPD colpisca il 3-9% della popolazione Caucasica.

La compromissione della funzione dell'enzima DPD comporta un aumento del rischio di tossicità grave o potenzialmente letale nei pazienti trattati con 5-FU o con i suoi profarmaci. Nonostante i risultati negativi del test per il deficit di DPD, può ancora verificarsi una grave tossicità.

- I pazienti con deficit completo di DPD sono ad alto rischio di tossicità grave o letale e non devono essere trattati con fluoropirimidine.
- I pazienti con deficit parziale di DPD hanno un aumentato rischio di tossicità grave e potenzialmente letale. Deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta per limitare il rischio di grave tossicità. Le dosi successive possono essere aumentate in assenza di una grave tossicità, poiché non è stata stabilita l'efficacia di una dose ridotta.

Test pre-trattamento dell'attività della DPD

Per identificare i pazienti a rischio di grave tossicità, si raccomanda di eseguire i test pre-trattamento per il deficit di DPD, nonostante ci siano incertezze sulla metodologia di test ottimale.

Sia la genotipizzazione del gene codificante DPD (DPYD) sia la fenotipizzazione mediante misurazione dei livelli di uracile nel sangue sono metodi accettabili.

Devono essere prese in considerazione le linee guida nazionali relative alla genotipizzazione o alla fenotipizzazione DPD.

Genotipizzazione

Quattro varianti di genotipo DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T e c.1236G> A / HapB3) sono associate ad un aumentato rischio di grave tossicità. Anche altre rare varianti di genotipo DPYD possono essere associate ad un aumentato rischio di grave tossicità.

Fenotipizzazione

La carenza di DPD è associata a livelli elevati di uracile plasmatico pre-trattamento. Un livello ematico di uracile ≥ 16 ng / ml e <150 ng / ml è indicativo di un deficit parziale di DPD, mentre un livello ematico di uracile ≥ 150 ng / ml è indicativo di un deficit completo di DPD.

Monitoraggio terapeutico del Farmaco (TDM) in pazienti trattati con 5-FU (i.v.)

Il monitoraggio terapeutico (TDM) di fluorouracile, complementare al test DPD iniziale, può migliorare gli esiti clinici in pazienti trattati con 5-FU endovenoso continuo. L'AUC target dovrebbe essere tra 20 e 30 mg x h / L.

Invito alla segnalazione:

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta, inclusi i casi di sospetta tossicità severa e in grado di mettere in pericolo la vita dei medicinali contenenti capecitabina, 5-fluorouracile o tegafur tramite il sistema nazionale di segnalazione:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione