

29/06/2020

FARMACOVIGILANCIA

Información destinada a los profesionales de la salud

Fluorouracilo y sustancias relacionadas (capecitabina; tegafur; flucitosina). Recomendaciones. AEMPS. ANMAT

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido la siguiente información:

- 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 a 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.

Recomendaciones para profesionales de la salud

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.

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 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 variantes 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.

Fuente: AEMPS. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. 11/05/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>

En la página de Alertas y Novedades de ANMAT, marzo de 2019, se informó acerca del inicio de revisión por parte del PRAC de la EMA de los medicamentos que contienen fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5-FU) y los fármacos relacionados capecitabina, tegafur y flucitosina, los que se pueden convertir en fluorouracilo en el organismo. La revisión examinaría los métodos de screening existentes y su valor en la identificación de pacientes con niveles bajos o falta completa de dihidropirimidina deshidrogenasa

(DPD), una enzima necesaria para descomponer el fluorouracilo, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de efectos adversos severos.

En las Novedades de ANMAT de junio de 2019, se menciona que la ANSM en Francia emitió una información sugiriendo la realización de medición de concentración de uracilo en sangre antes de la administración de los mismos.

En las Novedades de marzo de 2020 se hace referencia a la recomendación del PRAC de la EMA de un testeo a los pacientes a fin de detectar el déficit de la enzima DPD previamente a comenzar un tratamiento con medicamentos que contienen fluorouracilo administrado como inyección o infusión por goteo, así como también con los medicamentos relacionados capecitabina y tegafur, los que se convierten en fluorouracilo en el organismo. En cuanto a la flucitosina, debido a que no debería retrasarse la administración para las infecciones fúngicas severas, no se requiere el testeo para detectar el déficit de enzima DPD. No se necesita testear este déficit antes del tratamiento con fluorouracilo tópico.

Fuente: ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Mayo de 2020. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_fvg_mayo_2020.pdf

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. Puede solicitarse en el DAP o acceder a la misma a través de la página web del Colegio www.colfarsfe.org.ar en el apartado **Profesionales > Farmacovigilancia > Comunicación de Eventos Adversos**