

0025-20/CNFV/DFV/DNFD

23 de junio de 2020

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: LICDA. ELVIA C. LAU R.

Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### **AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS RECOMIENDA REALIZAR PRUEBAS DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA (DPD) PREVIO AL TRATAMIENTO CON FLUOROURACILO, CAPECITABINA Y TEGAFUR**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado realizar pruebas de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) previo al tratamiento con fluoropirimidinas debido al riesgo de toxicidad grave en pacientes con deficiencia de esta enzima.

Las fluoropirimidinas consisten en un grupo de medicamentos contra el cáncer que incluyen al 5-fluorouracilo (5-FU) y sus profármacos capecitabina y tegafur, con diferentes presentaciones:

- ❖ **5-FU parenteral:** es un componente de la terapia estándar para una variedad de tumores malignos, que incluyen cáncer colorrectal, pancreático, gástrico, de mama y de cabeza y cuello, utilizado principalmente en combinación con otros agentes antineoplásicos;
- ❖ **Capecitabina:** es un profármaco oral del 5-FU, indicado para el tratamiento de cáncer colorrectal, gástrico y de mama;
- ❖ **Tegafur:** es un profármaco oral de 5-FU, disponible como monoterapia o en combinación con dos moduladores del metabolismo del 5-FU, gimeracilo y oteracilo, para el tratamiento del cáncer gástrico.

La flucitosina, otro medicamento relacionado al fluorouracilo, está indicado para tratar infecciones fúngicas graves. Como la flucitosina puede tener que administrarse con urgencia, no se requieren pruebas DPD previas al tratamiento (que pueden tomar hasta una semana) para evitar cualquier retraso en el inicio de la terapia.

#### **Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)**

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima que metaboliza el fluorouracilo y los medicamentos relacionados (capecitabina, tegafur y flucitosina) a compuestos inactivos. Una proporción significativa de la población general tiene una deficiencia de esta enzima y por tanto su actividad está sujeta a una gran variabilidad. La deficiencia completa de la DPD es rara (0.01-0.5% de los caucásicos). Se estima que la deficiencia parcial de la DPD afecta al 3-9% de la población caucásica.

Una función insuficiente de la DPD conduce a un mayor riesgo de toxicidad grave (neutropenia, neurotoxicidad, diarreas severas y estomatitis) o potencialmente mortal en pacientes tratados con 5-FU o sus profármacos. A pesar de los resultados negativos para las pruebas de deficiencia de la DPD, puede producirse toxicidad grave.

- ❖ Los pacientes con **deficiencia completa de DPD** tienen un riesgo alto de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben ser tratados con fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina
- ❖ Los pacientes con **deficiencia parcial de DPD** tienen un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis inicial reducida para limitar el riesgo de toxicidad grave. Las dosis posteriores pueden aumentar en ausencia de toxicidad grave, ya que la eficacia de una dosis reducida no ha sido establecida.

### **Prueba de actividad de DPD antes del tratamiento**

Para identificar a los pacientes a riesgo de toxicidad grave, se recomienda realizar las pruebas de deficiencia de la DPD antes del tratamiento, a pesar de las dudas acerca de la metodología óptima de la prueba.

Tanto la genotipación de la codificación del gen DPD (DPYD) como la fenotipificación midiendo los niveles de uracilo en sangre son métodos aceptables.

Las guías Nacionales sobre genotipificación o fenotipificación de DPD deberían ser consideradas.

### **Genotipificación**

Cuatro variantes genotípicas de DPYD (c.1905+ 1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HApB3) están asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave. Otras variantes genotípicas raras pueden estar asociadas también con un incremento de toxicidad grave.

### **Fenotipificación**

La deficiencia de DPD se asocia con niveles elevados de uracilo en plasma antes del tratamiento. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/mL y  $<150$  ng/mL es indicativo de deficiencia parcial de DPD, mientras que un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  mg/mL es indicativo de deficiencia completa de DPD.

### **Monitorización Terapéutica de medicamentos en pacientes tratados con 5-FU (IV)**

De forma complementaria a las pruebas de DPD, la monitorización terapéutica de fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes tratados con 5-FU intravenoso continuo. El objetivo del área bajo la curva se cifra entre 20 y 30 mg/h/L.

### **Situación en Panamá**

En Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen en su formulación fluorouracilo y capecitabina. Al Centro Nacional de Farmacovigilancia se han reportado casos de convulsiones, hipotensión, mucositis, encefalopatía aguda y vómitos, asociados a 5-fluorouracilo. En el caso de capecitabina se describen reportes de perforación intestinal, trombosis venosa profunda, dolor abdominal, infarto, molestias gastrointestinales y síndrome mano pie.

### **Recomendaciones para los pacientes:**

#### **Tratamiento con fluorouracilo, capecitabina y tegafur:**

- ❖ La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima encargada de convertir el fluorouracilo a un compuesto inactivo. Si esta enzima no funciona adecuadamente aumenta el riesgo de efectos adversos graves.
- ❖ Antes de iniciar el tratamiento del cáncer con fluorouracilo administrado por inyección o infusión (goteo), capecitabina o tegafur, su médico debe hacer una prueba para verificar si su enzima DPD funciona correctamente.
- ❖ Si tiene una deficiencia total de la enzima DPD, es decir no funciona, no se le administrarán estos tratamientos, ya que aumentarán el riesgo de efectos secundarios graves y potencialmente mortales.
- ❖ Si tiene una deficiencia parcial de la enzima DPD, su médico puede comenzar el tratamiento con dosis bajas, que pueden aumentar si no hay efectos secundarios graves.
- ❖ Si sabe que tiene una deficiencia parcial de DPD o si tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de DPD, hable con su médico antes de tomar estos medicamentos.
- ❖ Si usa fluorouracilo aplicado a la piel para afecciones como la queratosis actínica y las verrugas, no necesita una prueba de DPD, ya que el nivel de fluorouracilo absorbido a través de la piel hacia la sangre es muy bajo.
- ❖ Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento o sobre las pruebas de funcionalidad de la enzima DPD, hable con su médico o farmacéutico.

#### **Tratamiento con Flucitosina:**

- ❖ La flucitosina es un medicamento relacionado con el fluorouracilo que se usa para tratar infecciones graves causadas por hongos y levaduras, incluidas algunas formas de meningitis (inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal).
- ❖ Como la flucitosina puede tener que administrarse con urgencia, no se requieren pruebas DPD previas al tratamiento (que pueden tomar hasta una semana) para evitar cualquier retraso en el inicio de la terapia.

- ❖ Si tiene una deficiencia completa de DPD conocida, no se le debe administrar flucitosina, debido al riesgo de efectos secundarios potencialmente mortales.
- ❖ En caso de efectos secundarios, su médico puede considerar suspender el tratamiento con flucitosina. Su médico también puede considerar probar la actividad de la enzima DPD, ya que el riesgo de efectos secundarios graves es mayor en pacientes con una actividad baja de DPD.
- ❖ Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento o sobre las pruebas de DPD, consulte a su médico.

**Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:**

**Fluorouracilo, capecitabina y tegafur:**

- ❖ Los pacientes con deficiencia parcial o completa de DPD tienen un mayor riesgo de toxicidad severa durante el tratamiento con fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina, tegafur). Por lo tanto, se recomiendan las pruebas de fenotipo y / o genotipo antes de comenzar el tratamiento con fluoropirimidinas.
- ❖ El tratamiento con medicamentos que contienen fluorouracilo, capecitabina o tegafur está contraindicado en pacientes con deficiencia completa conocida de DPD.
- ❖ Se debe considerar una dosis inicial reducida en pacientes con deficiencia parcial de DPD identificada.
- ❖ La monitorización terapéutica del fluorouracilo puede mejorar los resultados clínicos en pacientes que reciben infusiones continuas de fluorouracilo.

**Flucitosina:**

- ❖ No se requieren pruebas previas al tratamiento con flucitosina para determinar la deficiencia de la enzima DPD, a fin de evitar retrasos en el inicio del tratamiento antifúngico.
- ❖ El tratamiento con flucitosina está contraindicado en pacientes con deficiencia completa de DPD conocida debido al riesgo de toxicidad potencialmente mortal.
- ❖ En caso de toxicidad al medicamento, se debe considerar suspender el tratamiento con flucitosina y determinar la actividad de la DPD cuando se confirma o sospecha toxicidad inducida por el fármaco.

Ante las sospechas de reacciones adversas, notifíquelas a través del Portal Regional de Notificación en Línea Noti-FACEDRA: [notificacentroamerica.net](http://notificacentroamerica.net). Las sospechas de fallas farmacéuticas y terapéuticas se notificarán a través de los formularios correspondientes.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

**Fuentes de Información:**

1. European Medicines Agency (EMA). En línea <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing-products-pre-treatment-testing-identify-dpd\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing-products-pre-treatment-testing-identify-dpd_en.pdf)> [Consulta: 23/06/2020]
2. European Medicines Agency (EMA). En línea <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>> [Consulta: 23/06/2020]

*El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.*

-----última línea-----MD