



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 de julio de 2020  
EMA/402124/2020

## Recomendaciones de la EMA relativas a la realización de una prueba de DPD previa al tratamiento con fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina

El 30 de abril de 2020, la EMA recomendó que se debía probar la deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de empezar tratamientos oncológicos con fluorouracilo administrado mediante inyección o perfusión (goteo) o con los medicamentos relacionados: capecitabina y tegafur.

Debido a que el tratamiento de infecciones fúngicas graves con flucitosina (otro medicamento relacionado con el fluorouracilo) no debe demorarse, no se requiere la prueba de deficiencia de DPD en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

No deben administrarse medicamentos con fluorouracilo a pacientes con carencia total de DPD. En caso de pacientes con deficiencia parcial, el médico podrá considerar empezar el tratamiento oncológico a dosis menores de las normales o suspender el tratamiento con flucitosina si se producen efectos secundarios graves.

Estas recomendaciones no son aplicables a medicamentos con fluorouracilo utilizados en afecciones cutáneas como la queratosis actínica o verrugas, ya que a través de la piel solo se absorben niveles muy bajos del medicamento.

Una parte importante de la población general tiene deficiencia de DPD,<sup>1</sup> que es necesaria para descomponer el fluorouracilo y los medicamentos relacionados: capecitabina, tegafur y flucitosina. Por consiguiente, si se continúa el tratamiento con estos medicamentos, puede acumularse fluorouracilo en la sangre, produciendo efectos secundarios graves y potencialmente mortales como neutropenia (niveles bajos de neutrófilos, una clase de glóbulos blancos de la sangre necesarios para luchar contra infecciones), neurotoxicidad (daños al sistema nervioso), diarrea grave y estomatitis (inflamación de la mucosa bucal).

La deficiencia de DPD de los pacientes puede probarse midiendo el nivel de uracilo (producto de la descomposición mediante DPD) en sangre o comprobando la presencia de ciertas mutaciones (cambios) en el gen de la DPD. Deberán considerarse las orientaciones clínicas pertinentes.

---

<sup>1</sup> Hasta un 9 % de la población caucásica tiene niveles bajos de enzima DPD funcional y hasta un 0,5 % carencia total de esta enzima.



## **Información destinada a los pacientes**

### ***Tratamiento con fluorouracilo, capecitabina o tegafur***

- Antes de empezar el tratamiento con fluorouracilo administrado mediante inyección o perfusión (goteo), capecitabina o tegafur, su médico deberá efectuar una prueba para comprobar si tiene enzima DPD funcional.
- Si tiene una carencia total de DPD, no se le administrarán estos tratamientos ya que aumentan el riesgo de efectos secundarios graves y potencialmente mortales.
- Si tiene una deficiencia parcial de DPD, su médico podrá empezar el tratamiento a dosis bajas que pueden aumentarse si no se producen efectos secundarios graves.
- Si sabe que tiene una deficiencia parcial de DPD o si tiene un familiar con deficiencia parcial o total de DPD, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar estos medicamentos.
- Si se está aplicando en la piel fluorouracilo para afecciones como la queratosis actínica o verrugas no necesitará la prueba de DPD, ya que el nivel de fluorouracilo absorbido a través de la piel del organismo es muy bajo.
- Si tiene alguna duda sobre su tratamiento o sobre la prueba de DPD, consulte a su médico o farmacéutico.

### ***Tratamiento con flucitosina***

- La flucitosina es un medicamento relacionado con el fluorouracilo que se utiliza para tratar infecciones graves fúngicas o por levaduras, incluyendo algunas formas de meningitis (inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal).
- Debido a que puede tener que administrarse flucitosina de manera urgente, no será necesario realizar una prueba de DPD (que puede durar hasta una semana) antes de empezar el tratamiento para evitar cualquier demora en el inicio de la terapia.
- Si tiene una deficiencia total de DPD conocida no se le podrá administrar flucitosina debido al riesgo de efectos secundarios potencialmente mortales.
- En caso de efectos secundarios, es posible que su médico considere la interrupción del tratamiento con flucitosina. Su médico también podrá considerar la realización de la prueba de actividad de DPD, ya que el riesgo de efectos secundarios graves es superior en pacientes con baja actividad de DPD.
- Si tiene alguna duda sobre su tratamiento o sobre la prueba de DPD, consulte a su médico.

## **Información destinada a los profesionales sanitarios**

### ***Fluorouracilo, capecitabina y tegafur***

- Los pacientes con deficiencia parcial o total de DPD tienen un mayor riesgo de toxicidad grave durante el tratamiento con fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina, tegafur). Por consiguiente, se recomienda la realización de la prueba del fenotipo y/o genotipo antes de empezar el tratamiento con fluoropirimidinas.
- El tratamiento con medicamentos que contengan fluorouracilo, capecitabina o tegafur está contraindicado en pacientes con deficiencia total de DPD conocida.

- En pacientes en los que se haya identificado una deficiencia parcial de DPD deberá considerarse empezar el tratamiento con una dosis baja.
- La monitorización terapéutica del fármaco de fluorouracilo podrá mejorar el resultado clínico en pacientes a los que se administran perfusiones continuas de fluorouracilo.

### **Flucitosina**

- No se precisa la prueba de deficiencia de DPD antes del tratamiento para evitar demoras en el inicio del tratamiento con flucitosina.
- El tratamiento con flucitosina está contraindicado en pacientes con deficiencia total de DPD conocida debido al riesgo de toxicidad potencialmente mortal.
- En caso de toxicidad del fármaco, deberá considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento con flucitosina. Podrá considerarse la determinación de la actividad de DPD en el caso de que se confirme o se sospeche la toxicidad del fármaco.

Se han enviado dos cartas de seguridad dirigidas a los profesionales sanitarios (una DHPC relativa al fluorouracilo, capecitabina y tegafur, y una carta independiente relativa a la flucitosina) que prescriben, dispensan o administran los medicamentos. Estas DHPC también se han publicado en una [página específica](#) en el sitio web de la EMA.

---

### **Información adicional sobre el medicamento**

La revisión afecta a medicamentos que contienen fluorouracilo administrados mediante inyección o aplicados sobre la piel, así como a medicamentos que contienen capecitabina y tegafur tomados oralmente (denominados profármacos de fluorouracilo), que se convierten en fluorouracilo en el organismo. También incluye el medicamento antifúngico flucitosina que se administra mediante inyección u oralmente, parte del cual se convierte en fluorouracilo en el organismo.

El fluorouracilo se administra mediante inyección o perfusión y sus profármacos se utilizan para tratar diversos tipos de cáncer. Actúan interfiriendo con las enzimas implicadas en la síntesis de nuevo ADN con lo cual bloquean el crecimiento de las células cancerosas.

El fluorouracilo que se aplica en la piel se utiliza para tratar diversas afecciones de la piel como la queratosis actínica y las verrugas cutáneas.

La EMA ha autorizado la capecitabina con el nombre comercial de Xeloda y también en diversos medicamentos genéricos. La EMA ha autorizado un medicamento que contiene tegafur con el nombre comercial de Teysuno.

También se han autorizado a nivel nacional algunos medicamentos que contienen tegafur -y capecitabina-, todos ellos contienen medicamentos con fluorouracilo y flucitosina.

### **Más información sobre el procedimiento**

La revisión se inició en marzo de 2019 a petición de la Agencia del Medicamento de Francia (ANSM) conforme al [artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE](#).

La revisión la realizó en primer lugar el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que es el responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, el cual formuló una serie de recomendaciones.

Las recomendaciones del PRAC se presentaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que adoptó el dictamen de la Agencia. El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que emitió los dictámenes definitivos jurídicamente vinculantes para los medicamentos involucrados entre el 3 de julio y el 7 de julio de 2020 que son aplicables en todos los Estados miembros de la UE.