



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 de julho de 2020
EMA/402114/2020

Recomendações da EMA relativas ao teste da DPD antes do tratamento com fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina

Em 30 de abril de 2020, a EMA recomendou que os doentes devem ser testados para a ausência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) antes de iniciar o tratamento oncológico com fluorouracilo administrado por injeção ou perfusão (gota a gota na veia) ou com os medicamentos relacionados capecitabina e tegafur.

Uma vez que o tratamento de infecções fúngicas graves com flucitosina (outro medicamento relacionado com o fluorouracilo) não deve ser atrasado, não é necessário testar os doentes para a deficiência de DPD antes de estes iniciarem a terapêutica.

Os doentes com deficiência total de DPD não devem ser tratados com quaisquer medicamentos com fluorouracilo. No caso dos doentes com deficiência parcial, o médico pode considerar iniciar o tratamento oncológico com doses mais baixas do que o normal ou suspender o tratamento com flucitosina em caso de ocorrência de efeitos secundários graves.

Estas recomendações não se aplicam aos medicamentos com fluorouracilo usados na pele para patologias como a queratose actínica e as verrugas, uma vez que as quantidades absorvidas através da pele são muito pequenas.

Uma proporção significativa da população geral possui uma deficiência de DPD,¹ a qual é necessária para decompor o fluorouracilo e os medicamentos relacionados capecitabina, tegafur e flucitosina. Consequentemente, após o tratamento com estes medicamentos, o fluorouracilo pode acumular-se no sangue dessas pessoas, dando origem a efeitos secundários graves e potencialmente fatais como neutropenia (níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos necessário para combater a infeção), neurotoxicidade (lesões no sistema nervoso), diarreia grave e estomatite (inflamação do revestimento interno da boca).

Os doentes podem ser testados para a deficiência de DPD medindo o nível sanguíneo de uracilo (uma substância decomposta pela DPD) ou verificando a presença de determinadas mutações (alterações) no gene para a DPD. Devem ser tidas em consideração as orientações clínicas relevantes.

¹ Até 9 % da população caucasiana possui níveis baixos de enzima DPD funcional e até 0,5 % não possui mesmo a enzima.



Informações para os doentes

Tratamento com fluorouracilo, capecitabina ou tegafur

- Antes de iniciar um tratamento oncológico com fluorouracilo administrado por injeção ou perfusão (gota a gota na veia), capecitabina ou tegafur, o seu médico deve fazer-lhe um exame para verificar se possui enzima DPD funcional.
- Se tiver uma ausência total de DPD, não lhe serão administrados estes tratamentos já que aumentariam o risco de efeitos secundários graves e potencialmente fatais.
- Se possuir uma deficiência parcial em DPD, o seu médico poderá iniciar o tratamento com doses baixas, que podem ser aumentadas se não ocorrerem efeitos secundários graves.
- Se tem conhecimento de que possui uma deficiência parcial de DPD, ou se tem um membro da família com deficiência parcial ou total de DPD, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar estes medicamentos.
- Se está a utilizar fluorouracilo aplicado na pele para condições como a queratose actínica ou verrugas, não precisa de fazer o teste da DPD, já que o nível de fluorouracilo absorvido através da pele é muito baixo.
- Caso tenha alguma questão sobre o seu tratamento ou sobre o teste da DPD, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Tratamento com flucitosina

- A flucitosina é um medicamento relacionado com o fluorouracilo que é utilizado para tratar infeções graves por leveduras e fungos, incluindo algumas formas de meningite (inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinal).
- Uma vez que a flucitosina pode ter que ser administrada com urgência, não é necessário fazer o teste da DPD (que pode demorar até uma semana) antes do tratamento, a fim de evitar qualquer atraso no início da terapêutica.
- Se possui uma deficiência total de DPD conhecida, não deve ser tratado com flucitosina, dado o risco de efeitos secundários potencialmente fatais.
- Em caso de efeitos secundários, o médico poderá considerar interromper o tratamento com flucitosina. O seu médico pode ainda considerar testar a atividade da DPD, uma vez que o risco de efeitos secundários graves é mais elevado em doentes com baixa atividade daquela enzima.
- Caso tenha alguma questão sobre o seu tratamento ou sobre o teste da DPD, fale com o seu médico.

Informações para os profissionais de saúde

Fluorouracilo, capecitabina e tegafur

- Os doentes com deficiência parcial ou total de DPD correm maior risco de toxicidade grave durante o tratamento com fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina, tegafur). Assim sendo, é recomendado o rastreio fenotípico e/ou genotípico antes de iniciar a terapêutica com fluoropirimidinas.
- O tratamento com medicamentos contendo fluorouracilo, capecitabina ou tegafur está contraindicado em doentes com deficiência total conhecida de DPD.

- Em doentes com deficiência parcial de DPD identificada, deve ser considerada uma redução da dose inicial.
- A monitorização fármaco-terapêutica do fluorouracilo pode melhorar os resultados clínicos em doentes tratados com perfusões contínuas daquele medicamento.

Flucitosina

- A fim de evitar o atraso do início do tratamento com flucitosina, o teste para a deficiência de DPD antes do tratamento não é necessário.
- Dado o risco de toxicidade potencialmente fatal, o tratamento com flucitosina está contraindicado em doentes com deficiência total de DPD conhecida.
- Em caso de toxicidade medicamentosa, deve ser considerada a interrupção do tratamento com flucitosina. Pode ser considerada a determinação da atividade da DPD quando se confirmar ou se suspeitar de toxicidade do medicamento.

Foram enviadas duas comunicações aos profissionais de saúde (uma CDPS para o fluorouracilo, capecitabina e tegafur e uma outra, em separado, para a flucitosina) aos profissionais que prescrevam, dispensem ou administrem os medicamentos. As CDPS foram igualmente publicadas numa [página dedicada](#) no sítio da Internet da EMA.

Informações adicionais sobre o medicamento

A revisão diz respeito aos medicamentos de fluorouracilo administrados por via injetável ou aplicados na pele, assim como aos medicamentos contendo capecitabina e tegafur tomados por via oral (chamados *pró-fármacos de fluorouracilo*), que são convertidos no organismo em fluorouracilo. Inclui também o medicamento antifúngico flucitosina, que é administrado por via injetável ou oral, e do qual uma parte é convertida no organismo em fluorouracilo.

O fluorouracilo administrado por injeção ou perfusão e os seus pró-fármacos são utilizados para tratar diversos cancros. Funcionam interferindo com enzimas envolvidas na produção de novo ADN, bloqueando assim a multiplicação das células cancerosas.

O fluorouracilo aplicado na pele é utilizado para diversas patologias da pele, como a queratose actínica e as verrugas dérmicas.

A capecitabina foi autorizada através da EMA com a designação comercial Xeloda, bem como na forma de vários medicamentos genéricos. Um medicamento contendo tegafur foi autorizado através da EMA com a designação comercial Teysuno.

Alguns medicamentos contendo tegafur e capecitabina foram igualmente autorizados a nível nacional, tal como o foram todos os medicamentos contendo fluorouracilo e flucitosina.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão teve início em março de 2019, na sequência de um pedido da agência reguladora de medicamentos francesa ANSM, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada primeiramente pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações.

As recomendações do PRAC foram enviadas ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer da Agência. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, que emitiu decisões finais juridicamente vinculativas para os medicamentos em causa entre 3 de julho e 7 de julho de 2020, aplicáveis em todos os Estados-Membros da UE.