

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

24 Ottobre 2024

Medicinali contenenti 5-fluorouracile (e.v.), (5-FU): nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, la fenotipizzazione per la carenza di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) tramite la misurazione dei livelli di uracile nel sangue deve essere interpretata con cautela.

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti 5-fluorouracile i.v. (5-FU), in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa su ciò che segue:

Riepilogo:

- **Nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, i livelli di uracile nel sangue utilizzati per la fenotipizzazione della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) devono essere interpretati con cautela poiché la funzionalità renale compromessa può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue.**
- **Di conseguenza, vi è un rischio maggiore di diagnosi errata di carenza di DPD, il che può comportare un sotto dosaggio di 5-FU, riducendo così l'efficacia del trattamento.**

Informazioni generali sul problema di sicurezza

Il 5-fluorouracile (5-FU) somministrato per via parenterale rappresenta una terapia standard per vari tumori maligni, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, gastrico, della mammella, cervello e del collo. Viene utilizzato principalmente in combinazione con altri agenti antitumorali.

L'enzima limitante nel catabolismo del 5-FU è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD). Di conseguenza, i pazienti con una funzione enzimatica DPD compromessa sono a maggior rischio di tossicità grave o potenzialmente letale quando trattati con 5-FU o con uno dei suoi profarmaci. Per questo motivo, si raccomanda la fenotipizzazione e/o la genotipizzazione prima dell'inizio del trattamento.

Per identificare questi pazienti, si raccomanda il test per la carenza di DPD prima del trattamento, nonostante vi siano incertezze riguardo alla metodologia di test ottimale.

- I pazienti con **carenza completa di DPD** sono ad alto rischio di tossicità potenzialmente letale o fatale e **non devono essere trattati con 5-FU o altre fluoropirimidine** (capecitabina, tegafur).
- I pazienti con **carenza parziale di DPD** sono a maggior rischio di tossicità grave e potenzialmente letale. Per limitare il rischio di tossicità grave, **si dovrebbe considerare una dose iniziale ridotta**. Le dosi successive possono essere aumentate in assenza di tossicità grave, poiché l'efficacia di una dose ridotta non è stata stabilita.

Se i livelli di uracile nel sangue vengono utilizzati per determinare il fenotipo DPD, il risultato del fenotipo deve essere interpretato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, poiché quest'ultima può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue. Questo potrebbe portare ad una diagnosi errata di carenza di DPD e, di conseguenza, ad un sotto dosaggio di 5-FU o altre fluoropirimidine in questi pazienti. **“Nella scelta dell’approccio più appropriato per determinare l’attività della DPD dovrebbero essere prese in considerazione le linee guida nazionali.”**

Invito alla Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione di una specialità medicinale è importante in quanto consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<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 (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.