

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

Bruxelles, le 02/06/2020

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS et de la Direction de la Santé, Division Pharmacie et Médicaments, au Luxembourg
Communication directe aux professionnels de la santé**

Médicaments contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur * : Tests de prétraitement pour identifier les patients déficients en DPD à risque accru de toxicité sévère

Chers professionnels de la santé,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé, Division Pharmacie et Médicaments, au Luxembourg, tous les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), de la capécitabine et du tégafur souhaitent vous informer de ce qui suit :

Résumé

- **Les patients présentant un déficit partiel ou complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) présentent un risque accru de toxicité sévère pendant le traitement par les fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine, tégafur).**
- **Des tests de phénotype et/ou de génotype avant l'initiation du traitement par les fluoropyrimidines sont recommandés.**
- **Le traitement par des médicaments contenant du 5-FU, de la capécitabine ou du tégafur est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit complet connu en DPD.**
- **Envisagez une dose initiale réduite chez les patients présentant un déficit partiel identifié en DPD.**
- **Une surveillance thérapeutique des médicaments (STM ou « TDM : Therapeutic drug monitoring ») du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile.**

* Un tableau reprenant tous les médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), de la capécitabine ou du tégafur couverts par le présent courrier est joint en annexe (tableau I)

Informations générales sur la problématique de sécurité

Les fluoropyrimidines constituent un groupe de médicaments anti-cancéreux comprenant le 5-fluorouracile (5-FU) et ses précurseurs (promédicaments) capécitabine et tégafur, avec différentes présentations :

- 5-FU parentéral: un composant de la thérapie standard pour une variété de tumeurs malignes, incluant le cancer colorectal, pancréatique, gastrique, du sein et tête et cou, principalement utilisé en combinaison avec d'autres agents anticancéreux;
- Capécitabine: un précurseur (promédicament) oral du 5-FU, indiqué pour le traitement du cancer colorectal, gastrique et du sein;
- Tégafur: un précurseur (promédicament) oral du 5-FU, disponible en monothérapie ou en combinaison avec deux modulateurs du métabolisme du 5-FU, le giméracil et l'otéracil pour le traitement du cancer gastrique.

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est l'enzyme limitant le taux de catabolisme du 5-FU. L'activité de la DPD est sujette à une grande variabilité. Le déficit complet en DPD est rare (0,01-0,5% des Caucasiens). On estime que le déficit partiel en DPD affecte 3 à 9% de la population Caucasienne.

Une altération de la fonction enzymatique de la DPD entraîne un risque accru de toxicité grave ou menaçant le pronostic vital chez les patients traités par le 5-FU ou ses précurseurs (promédicaments). Malgré des résultats de test négatifs pour un déficit en DPD, une toxicité sévère peut toujours se produire.

- Les patients présentant un déficit complet en DPD présentent un risque élevé de toxicité menaçant le pronostic vital ou mortelle et ne peuvent pas être traités avec des fluoropyrimidines.
- Les patients présentant un déficit partiel en DPD présentent un risque accru de toxicité grave et potentiellement mortelle. Une dose initiale réduite doit être envisagée afin de limiter le risque de toxicité sévère. Les doses ultérieures peuvent être augmentées en l'absence de toxicité grave, car l'efficacité d'une dose réduite n'a pas été établie.

Test de prétraitement de l'activité de la DPD

Pour identifier les patients à risque de toxicité sévère, des tests de prétraitement pour une déficience en DPD sont recommandés, malgré les incertitudes concernant la méthodologie optimale de ces tests. Le génotypage du gène codant la DPD (DPYD) et le phénotypage par une mesure des taux sanguins d'uracile constituent des méthodes acceptables.

Les lignes directrices cliniques concernant le génotypage ou le phénotypage de la DPD doivent être prises en compte.

Génotypage

Quatre variantes du génotype DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T et c.1236G> A / HapB3) sont associées à un risque accru de toxicité sévère. D'autres variantes rares du génotype DPYD peuvent également être associés à un risque accru de toxicité sévère.

Phénotypage

Le déficit en DPD est associé à des taux plasmatiques élevés d'uracile avant traitement. Un taux sanguin d'uracile ≥ 16 ng/ml et <150 ng/ml indique un déficit partiel en DPD, tandis qu'un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml indique un déficit complet en DPD.

Surveillance thérapeutique (STM ou TDM) chez les patients traités par 5-FU (i.v.)

En complément aux tests de DPD préalablement énoncés, la STM (TDM) du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients traités par 5-FU en intraveineux. L'AUC (aire sous la courbe) cible devrait se situer entre 20 et 30 mg x h/L.

Notification des effets indésirables

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché mentionnés dans le tableau I joint en annexe rappellent aux professionnels de la santé l'importance de notifier les effets indésirables suspectés ou confirmés comme étant liés à l'utilisation des médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), de la capécitabine ou du tégafur, afin de faciliter la surveillance continue de la balance bénéfices/risques de ces médicaments.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Spécifiquement pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), capécitabine ou tégafur à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Spécifiquement pour le Luxembourg :

Les effets indésirables présumés sont à notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou à la Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél. : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

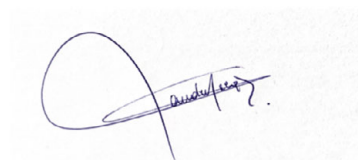
Les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), de la capécitabine ou du tégafur peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des sociétés concernées (Voir tableau I).

Demande d'informations complémentaires

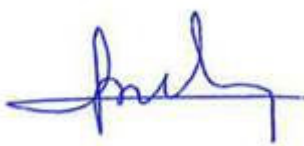
Pour toute question concernant l'utilisation de médicaments contenant du 5-fluorouracile i.v. (5-FU), de la capécitabine ou du tégafur, vous pouvez contacter le service d'information médicale des sociétés responsables mentionnées dans le tableau I.

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS et de la Direction de la Santé au Luxembourg, en collaboration avec les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Meilleures salutations,



Isabelle Van der Haegen
Head of Medical a.i.
NV Roche SA



Ann Osselaere
Pharmaceutical Affairs Manager
EG nv/sa



Joëlle Ameye
Pharmacovigilance Manager
Teva Pharma Belgium NV / SA



Frédéric Covemaeker
General Manager
Nordic Pharma NV



Caroline Steensels
Local Safety Officer
Accord Healthcare BV

Tableau I: Liste des titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché, des produits concernés et des données de contact

Firme	Produit	Pharmacovigilance	Information médicale
NV Roche SA	Xeloda (capecitabine) - Xeloda 150 mg comprimés pelliculés - Xeloda 500 mg comprimés pelliculés	Département de Pharmacovigilance Rue Dante 75 B-1070 Bruxelles Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.drug_safety@roche.com	Département d'Information Médicale Rue Dante 75 B-1070 Bruxelles Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.medinfo@roche.com
EG nv/sa	- Capecitabine EG 150 mg filmomhulde tabletten - Capecitabine EG 500 mg filmomhulde tabletten	Département de Pharmacovigilance Esplanade Heysel b22 B-1020, Bruxelles Tel: +32 2 479 78 78 Fax: +32 2 478 84 20 E-mail: phvig@eg.be	Département d'Information Médicale Esplanade Heysel b22 B-1020, Bruxelles Tel: +32 2 479 78 78 Fax: +32 2 478 84 20 E-mail: medical.information@eg.be
Teva Pharma Belgium NV / SA	Fluracedyl 50 mg/ml, solution pour injection	Tel: + 32 3 820 73 73 E-mail: safety.belgium@tevabelgium.be	Tel: +32 3 808 67 02 E-mail: medinfo@arega.com
Accord Healthcare BV	- Capecitabine Accord 150 mg comprimés pelliculés - - Capecitabine Accord 500 mg comprimés pelliculés - Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ ml, solution pour injection ou perfusion	qppv@lambda-cro.com PV@in2Pharma.com Tel: +32 51 79 40 12	PV@in2Pharma.com Tel: +32 51 79 40 12
Nordic Pharma NV (i.o. van VHB (= Nordic Group BV))	Teysuno (tegafur – gimeracil – oteracil)	Nordic pharma SA Laarstraat 16 2610 Wilrijk Tel: +32 3 820 52 24 Fax: +32 3 820 52 25 Email: info@nordicpharma.be	Nordic Pharma SA Laarstraat 16 2610 Wilrijk Tel: +32 3 820 52 24 Fax: +32 3 820 52 25 Email: info@nordicpharma.be