



Dossier traité par *Anne-Cécile Vuillemin, Magdalena Wielowieyska*
Membres du PRAC, Service Pharmacovigilance

Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Luxembourg, le 14 février 2025

Circ.10.25

Objet : Médicaments contenant de la capécitabine : Prudence dans l'interprétation des résultats de dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par dosage des taux sanguins d'uracile chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée

Destinataires : Oncologues, hématologues, médecins biologistes, pharmaciens biologistes, pharmaciens hospitaliers, LNS

Chère consœur, Cher confrère,
Madame, Monsieur,

Cette information vous est destinée en complément de la communication directe aux professionnels de santé (DHPC¹) diffusée en octobre 2024 par les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments contenant du 5-fluorouracile (i.v.) (5-FU)².

Suite à l'analyse de routine par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA³) des données de sécurité des médicaments contenant de la capécitabine, le Service Pharmacovigilance de la Division de la pharmacie et des médicaments (PhV-DPM) souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG⁴ entre 59 et 30 ml/min), les taux sanguins d'uracile utilisés pour le phénotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) doivent être interprétés avec prudence, car une diminution de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile.
- Par conséquent, il existe un risque accru de diagnostic erroné de déficit en DPD, pouvant entraîner un sous-dosage en capécitabine et conduire à une efficacité réduite du traitement.
- La capécitabine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Contexte

La capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer colorectal, du cancer gastrique et du cancer du sein. Elle est principalement utilisée en combinaison avec d'autres agents anticancéreux. La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU). La biotransformation

¹ DHPC : Dear Healthcare Professional Communication

² <https://santeseu.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/domaines/dhpc/dhpc-fluracetyl-5-fluorouracil-fr-lux.pdf>

³ EMA : European Medicines Agency

⁴ DFG- le débit de filtration glomérulaire



enzymatique séquentielle de la capécitabine en 5-FU conduit à des concentrations plus élevées dans les cellules tumorales.⁵

L'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) détermine la vitesse du catabolisme du 5-fluorouracile. Les patients présentant un déficit en DPD ont, par conséquent, un risque accru de toxicité grave lorsqu'ils sont traités par le 5-FU ou l'une de ses prodrogues, comme la capécitabine.

Afin d'identifier ces patients, des tests préalables au traitement pour le déficit en DPD sont recommandés, malgré les incertitudes concernant une méthodologie de test optimale.

- Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé de toxicité engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale, et ne doivent pas être traités par la capécitabine.
- Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité sévère et susceptible d'engager le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée pour limiter cette toxicité. En l'absence de toxicité grave, les doses ultérieures pourraient être augmentées sous surveillance étroite, car la réduction de la dose initiale peut impacter l'efficacité du traitement.

Si les taux sanguins d'uracile sont utilisés pour déterminer le phénotype de DPD, le résultat doit être interprété avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, car une insuffisance rénale peut entraîner des taux sanguins élevés d'uracile. Cela peut entraîner un diagnostic incorrect de déficit en DPD et, en conséquence, un sous-dosage de capécitabine, 5-FU ou d'autres fluoropyrimidines chez ces patients.

Une recommandation de mise à jour du résumé des caractéristiques des produits contenant la capécitabine pour inclure ces précautions d'emploi a été émise par le Comité d'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (*PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Nous vous prions dès lors de tenir compte de ces informations importantes. Si vous avez des questions à ce sujet ou plus généralement une question ayant trait à la pharmacovigilance, n'hésitez pas à nous les faire parvenir via courriel (pharmacovigilance@ms.etat.lu).

Veillez agréer, chère consœur, cher confrère, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Anne-Cécile VUILLEMIN
Responsable Pharmacovigilance
Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments

Dr Anna CHIOTI
Chef de division
Pôle soins de santé
Division de la pharmacie et des médicaments

⁵ https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf