

3. juni 2020

## **5-Fluorouracil- (i.v.), capecitabin- og tegafurholdige præparater: Undersøgelse for DPD-mangel før iværksættelse af behandling for at identificere patienter med øget risiko for alvorlig toksicitet**

Kære Sundhedspersonale,

Indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder 5-fluorouracil i.v. (5-FU), capecitabin eller tegafur, vil, efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen, gerne oplyse om følgende:

### **Resumé**

- **Patienter med delvis eller fuldstændig mangel på dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) har en øget risiko for alvorlig toksicitet under behandling med fluoropyrimidiner (5-FU, capecitabin, tegafur).**
- **Det anbefales at foretage fænotype- og/eller genotypetestning inden behandling med fluoropyrimidiner.**
- **Behandling med 5-FU-, capecitabin- eller tegafurholdige lægemidler er kontraindiceret til patienter med kendt fuldstændig DPD-mangel.**
- **Overvej en reduceret startdosis til patienter med identificeret delvis DPD-mangel.**
- **Terapistyring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) af fluorouracil kan forbedre de kliniske resultater hos patienter, der får kontinuerlige infusioner med 5-FU.**

### **Baggrund for denne sikkerhedsinformation**

Fluoropyrimidiner består af en gruppe kræftlægemidler, herunder 5-FU og dets prodrugs capecitabin og tegafur:

- Parenteral 5-FU: en komponent i standardbehandlingen af en række maligne lidelser, herunder kolorektalkræft, kræft i bugspytkirtel, mavekræft, brystkræft og hoved-halskræft, hovedsageligt brugt i kombination med anden kræftmedicin;
- Capecitabin: et oralt prodrug af 5-FU, indikeret til behandling af kolorektalkræft, mavekræft og brystkræft;
- Tegafur: et oralt prodrug af 5-FU, tilgængeligt i kombination med to modulatorer af 5-FU metabolisme, gimeracil og oteracil, til behandling af mavekræft.

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) er det hastighedsbegrænsende enzym i katabolismen af 5-FU. DPD-aktiviteten varierer betydeligt i befolkningen. Fuldstændig DPD-mangel er sjælden (0,01-0,5 % af kaukasiere). Delvis DPD-mangel vurderes at påvirke 3-9 % af den kaukasiske befolkning.

Nedsat DPD-enzymfunktion fører til en øget risiko for alvorlig eller livstruende toksicitet hos patienter, der behandles med 5-FU eller dets prodrugs. På trods af negative testresultater for DPD-mangel kan der stadig forekomme alvorlig toksicitet.

- Patienter med fuldstændig DPD-mangel har en høj risiko for livstruende eller dødelig toksicitet og må ikke behandles med fluoropyrimidiner.
- Patienter med delvis DPD-mangel har øget risiko for alvorlig og potentielt livstruende toksicitet. En reduceret startdosis bør overvejes for at begrænse risikoen for alvorlig toksicitet. Dosis kan efterfølgende øges ved fravær af alvorlig toksicitet, da effektiviteten af en reduceret dosis ikke er fastlagt.

### **Undersøgelse af DPD-aktivitet før iværksættelse af behandling**

For at identificere patienter med risiko for alvorlig toksicitet anbefales det at undersøge for DPD-mangel før iværksættelse af behandling, trods usikkerhed omkring optimal undersøgelsesmetodik.

Både genotypebestemmelse af det DPD-kodende gen (DPYD) og fænotypebestemmelse ved måling af uracilniveauer i blodet er acceptable metoder.

#### *Genotypebestemmelse*

Der er fire DPYD-genotype-varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3), der er forbundet med en øget risiko for alvorlig toksicitet. Andre sjældne DPYD-genotypevarianter kan også være forbundet med øget risiko for alvorlig toksicitet.

#### *Fænotypebestemmelse*

DPD-mangel er forbundet med forhøjede niveauer af uracil i plasma før behandling. Et uracilniveau i blodet  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml er tegn på delvis DPD-mangel, mens et uracilniveau i blodet  $\geq 150$  ng/ml er tegn på fuldstændig DPD-mangel.

### **Terapistyring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) hos patienter i behandling med 5-FU (i.v.)**

Som supplement til forudgående DPD-undersøgelse kan TDM af fluorouracil forbedre kliniske resultater hos patienter, der behandles med kontinuerlig intravenøs 5-FU. Målet for AUC antages at være mellem 20 og 30 mg x time/L.

## **Indberetning af bivirkninger**

Sundhedspersonale anmodes om at indberette formodede bivirkninger hos patienter i forbindelse med brug af 5-FU, capecitabin-, eller tegafurholdige lægemidler til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
Telefon: + 45 44 88 95 95

## **Kontakt til virksomheden**

<b>Indhaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Lægemidlets navn</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon</b>
Accord Healthcare S.L.U. Accord Healthcare B.V.	Capecitabine Accord Fluorouracil Accord	<a href="mailto:sweden@accord-healthcare.com">sweden@accord-healthcare.com</a>	+46 (0)8 624 00 25
Koanaa Healthcare GmbH	Capecitabine Koanaa	<a href="mailto:pharmacovigilance@koanaa.com">pharmacovigilance@koanaa.com</a>	+43 (0)660 1990792
Nordic Drugs AB	Teysuno	<a href="mailto:info@nordicdrugs.dk">info@nordicdrugs.dk</a>	+46 40 36 66 00
Rivopharm Ltd. Lokal Repræsentant: SanoSwiss UAB	Capecitabin Rivopharm	<a href="mailto:pv@sanoswiss.com">pv@sanoswiss.com</a>	+370 700 15140
Roche	Xeloda	<a href="mailto:denmark.drug_safety@roche.com">denmark.drug_safety@roche.com</a>	+45 36 39 99 99
Sandoz A/S	Capecitabine Sandoz	<a href="mailto:info.danmark@sandoz.com">info.danmark@sandoz.com</a>	+45 63 95 10 00
Orion Pharma	Capecitabine Orion	<a href="mailto:medinfo@orionpharma.com">medinfo@orionpharma.com</a>	
Pfizer ApS	Fluorouracil Pfizer	<a href="mailto:medical.Information@pfizer.com">medical.Information@pfizer.com</a>	+45 44 20 11 00
Medac	Capecitabine medac	<a href="mailto:info@medac.dk">info@medac.dk</a>	+46 340 64 54 70
Krka d.d., Novo mesto	Ecansya	<a href="mailto:info.SE@krka.biz">info.SE@krka.biz</a>	+46 8 643 67 66
Teva B.V. Lokal Repræsentant: Teva Denmark A/S	Capecitabine Teva Fluorouracil Teva	<a href="mailto:info@tevapharm.dk">info@tevapharm.dk</a>	+45 44 98 55 11

## **Bilag**

Produktresuméerne kan findes på Lægemiddelstyrelsens eller det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

[www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

På vegne af ovennævnte virksomheder

*Malin Källström*

Malin Källström  
Scientific Affairs Officer  
Accord Healthcare AB