

Direktkommunikation till hälso- och sjukvårdspersonal

2 juni 2020

Produkter innehållande 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin och tegafur: Testning före behandling för att identifiera patienter med DPD-brist som löper ökad risk för allvarlig toxicitet

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

Marknadsföringstillståndsinnehavare av läkemedel som innehåller 5-fluorouracil i.v. (5-FU), kapecitabin eller tegafur vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket informera om följande:

Sammanfattning

- **Patienter med partiell eller komplett dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD)-brist löper ökad risk för allvarlig toxicitet vid behandling med fluoropyrimidiner (5-FU, kapecitabin, tegafur).**
- **Test av fenotyp och/eller genotyp rekommenderas innan behandling med fluoropyrimidiner påbörjas.**
- **Behandling med läkemedel som innehåller 5-FU, kapecitabin eller tegafur är kontraindicerad hos patienter med känd komplett DPD-brist.**
- **Överväg en reducerad startdos till patienter med identifierad partiell DPD-brist.**
- **Terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) av fluorouracil kan förbättra det kliniska utfallet hos patienter som får kontinuerliga infusioner av 5-fluorouracil.**

Bakgrund till säkerhetsproblemet

Fluoropyrimidiner utgörs av en grupp av cancerläkemedel som inkluderar 5-fluorouracil (5-FU) och dess prodrug kapecitabin och tegafur:

- Parenteral 5-FU: ingår i standardbehandlingen av ett flertal maligna sjukdomar inklusive kolorektal-, bukspottkörtel-, mag-, bröst-, och huvud/hals-cancer; används mestadels i kombination med andra cancerläkemedel;
- Kapecitabin: en oral prodrug till 5-FU; indicerat för behandling av kolorektal-, mag- och bröstcancer;
- Tegafur: en oral prodrug till 5-FU; tillgänglig i kombination med två modulatorer av 5-FU metabolismen, gimeracil och oteracil, för behandling av magsäckscancer.

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbestämmande enzymet vid nedbrytning av 5-FU. DPD-aktivitet kan variera stort. Total DPD-brist är sällsynt (0,01-0,5% bland kaukasier). Partiell DPD-brist beräknas att finnas hos 3–9% av den kaukasiska populationen.

Nedsatt DPD-enzymfunktion leder till en ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet hos patienter som behandlas med 5-FU eller dess prodrug. Allvarlig toxicitet kan fortfarande förekomma trots negativa testresultat för DPD-brist.

- Patienter med komplett DPD-brist löper hög risk för livshotande eller dödlig toxicitet och ska inte behandlas med fluoropyrimidiner.
- Patienter med partiell DPD-brist löper ökad risk för allvarlig och potentiellt livshotande toxicitet. En reducerad startdos bör övervägas för att begränsa risken för allvarlig toxicitet. Efterföljande doser kan ökas i frånvaro av allvarlig toxicitet, eftersom effektiviteten av en reducerad dos inte har fastställts.

Test av DPD-aktivitet före behandling

För att identifiera patienter med risk för allvarlig toxicitet rekommenderas testning för DPD-brist innan behandling, trots osäkerhet gällande optimal testmetod.

Både genotypbestämning av genen som kodar för DPD (DPYD) och fenotypbestämning genom mätning av uracil-nivåer i blodet är acceptabla metoder.

Nationella riktlinjer för DPD-genotypbestämning eller fenotypbestämning bör övervägas.

Genotypbestämning

Fyra DPYD-genotypvarianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) är förknippade med en ökad risk för allvarlig toxicitet. Andra sällsynta DPYD-genotypvarianter kan också vara förknippade med ökad risk för allvarlig toxicitet.

Fenotypbestämning

DPD-brist är förknippat med förhöjda nivåer av uracil i plasma. En uracil-nivå i blodet på ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml indikerar partiell DPD-brist, medan en uracilnivå i blodet på ≥ 150 ng/ml indikerar komplett DPD-brist.

Terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) av patienter som behandlas med 5-FU (i.v.)

Som komplement till DPD-testning, kan läkemedelsövervakning av fluorouracil förbättra kliniska utfall hos patienter som behandlas med kontinuerlig intravenös 5-FU. Riktmärket för AUC ska vara mellan 20 och 30 mg x h/l.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter anmäla misstänkta biverkningar av läkemedel som innehåller capecitabin-, 5-fluorouracil- eller tegafur till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Kontaktuppgifter till företag

Företag	Produktnamn	E-post	Telefon
Accord Healthcare B.V.	Fluorouracil Accord	sweden@accord-healthcare.com	08-624 00 25
Accord Healthcare S.L.U.	Capecitabine Accord	sweden@accord-healthcare.com	08-624 00 25

Alvogen IPCo S.à.r.l.	Xalvobin, 150 mg, 500 mg filmdragerad tablett	josephina.jakobsson@biomapas.eu	0707 44 12 33
Koanaa Healthcare GmbH	Capecitabine Koanaa	pharmacovigilance@koanaa.com shilpakoanaa@pvpharm.com pharmacovigilance@shilpamedicare.com	+43 (0) 660 19 90 792 +34 950387986
Krka d.d., Novo mesto	Ecansya	info.SE@krka.biz	08-643 67 66
medac Gesellschaft fr klinische Spezialpräparate GmbH	Capecitabine medac	info@medac.se	0340 64 54 70
Mylan AB	Capecitalox	inform@mylan.se	08-555 227 50
Nordic Drugs AB	Teysuno	info@nordicdrugs.se	040-36 66 00
Orion Corporation	Capecitabine Orion	medinfo@orionpharma.com	08-623 64 00
Roche AB	Xeloda 150 mg Xeloda 500 mg	sverige.medinfo@roche.com	08-726 1200
Sandoz A/S	Capecitabine Sandoz	info.danmark@sandoz.com	+45 63 95 1000
STADA Arzneimittel AG	Capecitabin Stada	DK-reg@stada.dk	+45 044859999
Teva Sweden AB	Capecitabine Teva	info@teva.se	042-12 11 00
Teva Sweden AB	Fluorouracil Teva	info@teva.se	042-12 11 00

Med vänlig hälsning,



Ann-Margreth Andersson
Director of Regulatory Affairs, PV & QA
Nordic Drugs AB