

Direktkommunikation till hälso- och sjukvårdspersonal

11.5.2020

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

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

Innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller 5-fluorouracil i.v. (5-FU), kapecitabin eller tegafur vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea informera om följande:

Sammanfattning

- **Patienter med partiell eller total dihydropyrimidindehydrogenas (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 total DPD-brist.**
- **Överväg en reducerad startdos hos patienter med identifierad partiell DPD-brist.**
- **Övervakning av behandlingen med koncentrationsmätningar (TDM) av fluorouracil kan förbättra behandlingsresultatet hos patienter som får 5-fluorouracil som kontinuerlig infusion.**

Bakgrundsinformation

Fluoropyrimidiner utgörs av en grupp av cancerläkemedel som inkluderar bl.a. läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (5-FU) och dess prodrugs kapecitabin och tegafur:

- parenteral 5-FU: en komponent i standardbehandlingen av ett flertal cancersjukdomar (inklusive kolorektal-, bukspottkörtel-, mag-, bröst-, och huvud- och halscancer) som 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 som används i kombination med två modulatorer av 5-FU metabolismen, gimeracil och oteracil, för behandling av magcancer.

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande enzymet vid katabolismen av 5-FU. DPD-aktivitet är föremål för en stor variation. Total DPD-brist är sällsynt (0,01–0,5 % av kaukasier). Partiell DPD-brist beräknas 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 prodrugs. Allvarlig toxicitet kan fortfarande förekomma trots negativa testresultat för DPD-brist.

- Patienter med total DPD-brist löper hög risk för livshotande eller dödlig toxicitet och får därför 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 effekten av en reducerad dos inte har fastställts.

Test av DPD-aktivitet före behandling

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

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

Nationella kliniska riktlinjer för DPD-genotypbestämning eller fenotypbestämning ska tas i beaktande.

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 innan behandling. En uracilnivå i blodet på ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml indikerar partiell DPD-brist, medan en uracilnivå i blodet på ≥ 150 ng/ml indikerar total DPD-brist.

Övervakning av behandlingen med koncentrationsmätningar (therapeutic drug monitoring, TDM) hos patienter som behandlas med 5-FU (i.v.)

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Misstänkt allvarlig eller livshotande toxicitet rörande läkemedel som innehåller kapecitabin-, 5-fluorouracil- eller tegafur ska rapporteras i enlighet med det nationella spontana rapporteringssystemet till:

www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

Kontaktuppgifter till företag

| Företag | Produktnamn | E-post | Telefon |
|------------------------------|--|--|---|
| Accord Healthcare Oy | Fluorouracil Accord 50 mg/ml solution for injection/infusion | finland@accord-healthcare.com | +358 10 231 4180 |
| Accord Healthcare Oy | Capecitabine Accord 150 mg, 300 mg, 500 mg film-coated tablets | finland@accord-healthcare.com | +358 10 231 4180 |
| KOANAA HEALTHCARE GMBH | Capecitabine Koanaa | pharmacovigilance@koanaa.com shilpakoanaa@pvpharm.com pharmacovigilance@shilpamedicare.com | +43 (0) 660 19 90 792 +34 950387986 |
| Krka Finland Oy | Ecansya kalvopäällysteiset tabletit | pharmacovigilance.FI@krka.biz | 020 754 5330 |
| Nordic Drugs AB | Teysuno | info@nordicdrugs.fi | 010 231 1040 |
| Orion Oyj | Capecitabine Orion | pharmacovigilance@orionpharma.com medical.questions@orionpharma.com | 010 439 8250 010 4261 |
| Roche Oy | Xeloda | finland.medical-information@roche.com | 010 554 500 |

Med vänlig hälsning,

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