



04. Juni 2020

5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltige Arzneimittel: Tests vor Behandlungsbeginn zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel, die ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität haben

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil i.v. (5-FU), Capecitabin oder Tegafur enthalten, möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Patienten mit partiellem oder vollständigem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel) haben bei der Behandlung mit Fluoropyrimidinen (5-FU, Capecitabin, Tegafur) ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität.**
- **Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fluoropyrimidinen den Phänotyp und/oder Genotyp zu bestimmen.**
- **Die Behandlung mit 5-FU-, Capecitabin- oder Tegafur-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert.**
- **Bei Patienten mit identifiziertem partiellem DPD-Mangel ist eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht zu ziehen.**
- **Die therapeutische Arzneimittelüberwachung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die kontinuierliche 5-Fluorouracil-Infusionen erhalten, verbessern.**

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Fluoropyrimidine, darunter 5-Fluorouracil (5-FU) und seine Prodrugs Capecitabin und Tegafur, sind eine Gruppe von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung, mit unterschiedlichen Darreichungsformen:

- **Parenterales 5-FU:** Ein Bestandteil der Standardtherapie für eine Vielzahl von bösartigen Tumoren, darunter Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen-, Brust- sowie Kopf-Hals-Krebs, meist in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs eingesetzt;
- **Capecitabin:** Ein orales Prodrug von 5-FU, indiziert für die Behandlung von Dickdarm-, Magen- und Brustkrebs;
- **Tegafur:** Ein orales Prodrug von 5-FU, erhältlich als Kombination mit zwei Modulatoren des 5-FU-Stoffwechsels, Gimeracil und Oteracil, zur Behandlung von Magenkrebs.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Katabolismus von 5-FU. Die DPD-Aktivität unterliegt einer großen Variabilität. Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 - 0,5 % der Kaukasier). Es wird geschätzt, dass 3 – 9 % der kaukasischen Bevölkerung von einem partiellen DPD-Mangel betroffen sind.

Eine eingeschränkte DPD-Enzymfunktion führt bei Patienten, die mit 5-FU oder dessen Prodrugs behandelt werden, zu einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität. Trotz negativer Testergebnisse für einen DPD-Mangel kann es dennoch zu schwerer Toxizität kommen.

- Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.
- Patienten mit partiellem DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwere und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Eine reduzierte Anfangsdosis sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer schweren Toxizität zu begrenzen. Nachfolgende Dosen können erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, da die Wirksamkeit einer reduzierten Dosierung nicht bewiesen ist.

Prüfung der DPD-Aktivität vor Beginn der Behandlung

Um Patienten zu identifizieren, bei denen ein Risiko für schwere Toxizität besteht, wird trotz Unsicherheiten bezüglich der optimalen Testmethodik vor Start der Behandlung ein Test auf einen DPD-Mangel empfohlen.

Sowohl die Genotypisierung des DPD-kodierenden Gens (DPYD) als auch die Phänotypisierung durch Messung des Uracilspiegels im Blut sind akzeptable Methoden.

Genotypisierung

Vier Varianten des DPYD-Genotyps (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) werden mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität in Verbindung gebracht. Andere seltene Varianten des DPYD-Genotyps können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko schwerer Toxizität assoziiert sein.

Phänotypisierung

Ein DPD-Mangel geht mit erhöhten Uracil-Spiegeln im Plasma vor Behandlungsbeginn einher. Ein Uracil-Blutspiegel ≥ 16 ng/ml und < 150 ng/ml ist ein Indikator für einen partiellen DPD-Mangel, während ein Uracil-Blutspiegel ≥ 150 ng/ml als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel anzusehen ist.

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring (Therapeutic drug monitoring, TDM) bei Patienten, die mit 5-FU (i.v.) behandelt werden

Ergänzend zum Testen auf DPD im Vorfeld der Therapie kann ein TDM von 5-FU die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die kontinuierlich mit intravenösem 5-FU behandelt werden, verbessern. Die angestrebte AUC soll zwischen 20 und 30 mg x h/l liegen.

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem entsprechenden Zulassungsinhaber bzw. dessen Vertreter anzuzeigen:

Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, 80686 München, www.accord-healthcare.de

ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, D-89150 Laichingen, www.aliud.de

Bendalis GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, www.bendalis.com

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, www.ribosepharm.de

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Theaterstraße 6, 22880 Wedel, www.medac.de

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

Örtlicher Vertreter: TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de

Nordic Pharma GmbH, Fraunhoferstraße 4, 85737 Ismaning, www.nordicpharma.de

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, www.roche.de/pharma/products.html

STADAPharm GmbH, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, www.stada.de

TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.teva.de

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: Elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle 5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltigen Arzneimittel und ist von den oben aufgeführten Firmen erstellt worden.

Firmenkontakte

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil i.v. (5-FU), Capecitabin oder Tegafur enthalten, benötigen, wenden Sie sich bitte gemäß den oben genannten Kontaktadressen oder gemäß den Kontaktadressen in der jeweiligen Produktinformation an den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer.

Mit freundlichen Grüßen

Die Hersteller und Vertreiber von Arzneimitteln, die 5-Fluorouracil i.v. (5-FU), Capecitabin oder Tegafur enthalten.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH Einsteinring 24, 85609 Aschheim, www.schwarzeck.de