

## Test for DPD-mangel før behandling med 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin og tegafur

Kjære helsepersonell

Etter avtale med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens Legemiddelverk vil Accord Healthcare AB, Nordic Drugs AB og Roche Norge AS informere deg om følgende:

### **Sammendrag**

- **Pasienter med delvis eller fullstendig mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) har økt risiko for alvorlig toksisitet under behandling med 5-fluorouracil i.v., kapecitabin eller tegafur.**
- **Det anbefales å teste fenotype- og/eller genotype hos pasienter før behandling med 5-fluorouracil i.v., kapecitabin eller tegafur igangsettes.**
- **Behandling med legemidler som inneholder 5-fluorouracil, kapecitabin eller tegafur er kontraindisert hos pasienter med fullstendig DPD-mangel.**
- **Vurder å redusere startdosen hos pasienter med delvis DPD-mangel.**
- **Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) av fluorouracil kan forbedre kliniske utfall hos pasienter som får kontinuerlige infusjoner med 5-fluorouracil.**

### **Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen**

Fluoropyrimidiner er en gruppe kreftlegemidler som omfatter 5-fluorouracil (5-FU) og dets prodrugs kapecitabin og tegafur i forskjellige formuleringer. På det norske markedet finnes følgende relevante formuleringer:

- Parenteral 5-FU: en komponent i standardbehandlingen av mange typer maligniteter, inkludert kolorektal kreft, pankreaskreft, magekreft, brystkreft og hode- og nakkekreft, for det meste brukt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.
- Kapecitabin: et oralt prodrug av 5-FU, indisert for behandling av kolorektalkreft, magekreft og brystkreft.
- Tegafur: et oralt prodrug av 5-FU, tilgjengelig i kombinasjon med to modulatorer for 5-FU-metabolismen, gimeracil og oteracil, for behandling av magekreft.

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) er det hastighetsbegrensende enzymet i nedbrytningen av 5-FU. DPD-aktiviteten er svært variabel. Total DPD-mangel er sjelden (0,01–0,5 % hos kaukasiere). Delvis DPD-mangel antas å berøre 3–9 % av den kaukasiske populasjonen. Svekket DPD-enzymfunksjon medfører økt risiko for alvorlig eller livstruende toksisitet hos pasienter behandlet med 5-FU eller dets prodrugs. Alvorlig toksisitet kan forekomme til tross for negative testresultater for DPD-mangel.



- Pasienter med fullstendig DPD-mangel har høy risiko for livstruende eller fatal toksisitet og må ikke behandles med fluoropyrimidiner.
- Pasienter med delvis DPD-mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksisitet. En redusert startdose bør vurderes for å begrense risikoen for alvorlig toksisitet. Påfølgende doser kan økes hvis alvorlig toksisitet uteblir, siden effekten av reduserte doser ikke er fastslått.

### **Testing av DPD-aktivitet før behandling**

Det anbefales å teste for DPD-mangel før behandling for å identifisere pasienter med risiko for alvorlig toksisitet, til tross for usikkerhet angående optimale testmetoder.

Både genotyping av genet som koder for DPD (DPYD), og fenotyping ved måling av uracilnivåer i blodet er akseptable metoder.

Kliniske retningslinjer angående DPD genotyping eller fenotyping bør tas i betraktning.

#### *Genotyping*

Fire DPYD-genotypevarianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) er forbundet med økt risiko for alvorlig toksisitet. Andre sjeldne DPYD-genotypevarianter kan også være forbundet med økt risiko for alvorlig toksisitet.

#### *Fenotyping*

DPD-mangel er forbundet med forhøyede uracilnivåer i plasma før behandling. Et uracilnivå i blodet på  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml tyder på delvis DPD-mangel, mens et uracilnivå i blodet på  $\geq 150$  ng/ml tyder på fullstendig DPD-mangel.

### **Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) hos pasienter som behandles med 5-FU (i.v.)**

Som et tillegg til DPD-testing før behandling, kan terapeutisk legemiddelmonitorering av fluorouracil forbedre kliniske utfall hos pasienter som behandles med intravenøs 5-FU. Målverdi for AUC er 20-30 mg x time/liter.

### **Oppfordring om å melde bivirkninger**

Mistenkte alvorlige og livstruende bivirkninger av legemidler som inneholder capecitabin, 5-fluorouracil eller tegafur, skal rapporteres via elektronisk skjema på: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **Selskapets kontaktpunkt**

Firma	Produktnavn	E-post	Telefon
Accord Healthcare AB	Fluorouracil Accord Capecitabine Accord	sweden@accord-healthcare.com	+46 (0)8 624 00 25
Nordic Drugs AB	Teysono (tegafur)	info@nordicdrugs.no	+46 40 36 66 00
Roche Norge AS	Xeloda (capecitabin)	pharma.norge@roche.com	+47 22 78 90 00

### **Vedlegg**

produktinformasjon kan finnes på [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) og [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)

På vegne av ovennevnte selskaper

*Malin Källström*

Malin Källström  
Scientific Affairs Officer  
Accord Healthcare AB