



5 juni 2020

Belangrijke risico-informatie: Aangepaste aanbevelingen voor het gebruik van flucytosine (Ancotil, oplossing voor infusie 10 mg/ml, RVG 08533) bij patiënten met dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) – deficiëntie

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Mylan Healthcare B.V. u informeren over een contra-indicatie betreffende het product Ancotil (flucytosine):

Samenvatting

- **Er is een nieuwe contra-indicatie voor patiënten met een bekende volledige dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) - deficiëntie die behandeld worden met flucytosine vanwege het risico op levensbedreigende toxiciteit.**
- **Patiënten met een gedeeltelijke DPD-deficiëntie lopen ook een verhoogd risico op ernstige toxiciteit.**
- **Overweeg om de DPD-activiteit te bepalen wanneer de geneesmiddeltoxiciteit is bevestigd of vermoed.**
- **Overweeg om te stoppen met de behandeling met flucytosine als er sprake is van geneesmiddeltoxiciteit.**
- **Tests voor DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling zijn echter niet vereist om vertraging van antimycotische behandeling te voorkomen.**

Aanvullende informatie

Flucytosine is een antimycoticum dat is geïndiceerd voor de behandeling van systemische gist- en schimmelinfecties veroorzaakt door gevoelige organismen: dergelijke infecties zijn onder meer cryptokokkose, candidiasis, chromomycose en infecties door *ansenula (Pichia) spp.* Flucytosine is een 5-fluorouracil (5-FU) prodrug. Relevante systemische blootstelling aan 5-FU is waargenomen bij patiënten die met flucytosine werden behandeld.

Dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) is het snelheidsbeperkend enzym in het katabolisme van 5-FU. De DPD-activiteit is onderhevig aan een grote variabiliteit. Volledige DPD-deficiëntie is zeldzaam (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Gedeeltelijke DPD deficiëntie treft naar schatting 3-8% van de Kaukasische populatie.

Een verminderde DPD-enzymfunctie leidt tot een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit (stomatitis, slijmvliesontsteking, diarree, neutropenie of neurotoxiciteit) bij patiënten die worden behandeld met 5-FU of de prodrugs daarvan.

Bij patiënten met een DPD-enzym deficiëntie is het risico op ernstige geneesmiddeltoxiciteit verhoogd, waarbij het toxiciteitsniveau correleert met de mate van DPD-deficiëntie. Patiënten met een volledige DPD-deficiëntie lopen een hoger risico om levensbedreigende of dodelijke toxiciteit te ontwikkelen. Wanneer bekend is dat patiënten een volledige DPD-deficiëntie hebben, is de behandeling met flucytosine gecontra-indiceerd.

Er kan overwogen worden om DPD-activiteit te bepalen wanneer er een bevestigde of vermoede geneesmiddeltoxiciteit is. Bij vermoedelijke geneesmiddeltoxiciteit dient overwogen te worden om de behandeling met flucytosine te stoppen. Tests voor DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling zijn echter niet vereist om vertraging van antimycotische behandeling te voorkomen.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot flucytosine (Ancotil, oplossing voor infusie 10 mg/ml), kunt u contact opnemen met het de medische afdeling van Mylan Healthcare B.V. te bereiken via telefoonnummer +31 (0)20-4263300, of via medical@mylan.nl

Met vriendelijke groet,

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: internist-infectiologen (i.o.), ziekenhuisapothekers (i.o.) en arts-microbiologen (i.o.).