



4 juni 2020

**Belangrijke risico-informatie:** 5-Fluorouracil (i.v.)-, capecitabine- en tegafur-bevattende geneesmiddelen - test voor aanvang van de behandeling om DPD-deficiënte patiënten met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit te identificeren

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de vergunninghouders van 5-fluorouracil (i.v.)-, capecitabine- of tegafur-bevattende geneesmiddelen u informeren over het volgende:

#### **Samenvatting**

- **Patiënten met gedeeltelijke of totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit tijdens behandeling met fluoropyrimidines (5-fluorouracil [5-FU], capecitabine, tegafur).**
- **Fenotypering en/of genotypering wordt aanbevolen voor aanvang van de behandeling met fluoropyrimidines.**
- **Behandeling met 5-FU-, capecitabine- of tegafur-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende totale DPD-deficiëntie.**
- **Overweeg verlaging van de aanvangsdosering bij patiënten bij wie gedeeltelijke DPD-deficiëntie is aangetoond.**
- **Controle van de therapeutische concentraties van fluorouracil kan de klinische uitkomsten verbeteren van patiënten die continue infusies van 5-FU krijgen.**

#### **Aanvullende informatie**

Fluoropyrimidines zijn een groep oncologische geneesmiddelen, waaronder 5-FU en de prodrugs daarvan (capecitabine en tegafur), die in verschillende toedieningsvormen beschikbaar zijn:

- Parenteraal 5-FU: onderdeel van de standaardbehandeling van een aantal maligniteiten, waaronder colorectale, pancreas-, maag-, borst- en hoofd-halscarcinoom, dat meestal gebruikt wordt in combinatie

met andere oncologische geneesmiddelen;

- Capecitabine: een orale prodrug van 5-FU, geïndiceerd voor de behandeling van colorectale, maag- en borstcarcinoom;
- Tegafur: een orale prodrug van 5-FU, beschikbaar in combinatie met twee modulators van het 5-FU-metabolisme (gimeracil en oteracil) voor de behandeling van maagcarcinoom.

DPD is snelheidsbeperkend in de afbraak van 5-FU. De DPD-activiteit is onderhevig aan een grote variabiliteit met name door mutaties in het DPYD-gen dat codeert voor DPD. Totale DPD-deficiëntie is zeldzaam (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie.

Een verminderde DPD-enzymfunctie leidt tot een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit bij patiënten die worden behandeld met 5-FU of de prodrugs daarvan. Ernstige toxiciteit kan echter ook voorkomen bij negatieve testresultaten voor DPD-deficiëntie, bijvoorbeeld bij zeldzame varianten van het DPYD-genotype die niet in de test opgenomen zijn.

- Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een hoog risico op levensbedreigende of dodelijke toxiciteit en mogen niet met fluoropyrimidines behandeld worden.
- Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

### ***Testen op DPD-activiteit voor aanvang van de behandeling***

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Zowel genotypering van het gen dat codeert voor DPD (DPYD) als fenotypering door meting van de uracilbloedspiegel zijn acceptabele methoden om DPD-activiteit te bepalen.

Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

#### *Genotypering*

Vier varianten van DPYD-genotypen (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) zijn geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit. Andere zeldzame varianten van het DPYD-genotype zijn mogelijk ook geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit.

#### *Fenotypering*

DPD-deficiëntie gaat gepaard met verhoogde uracilconcentraties omdat DPD het endogene substraat uracil omzet in dihydrouracil. Een uracilconcentratie in het bloed  $\geq 16$  ng/ml en  $< 150$  ng/ml wordt beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en een uracilconcentratie in het bloed  $\geq 150$  ng/ml voor totale DPD-deficiëntie.

### ***Therapeutische geneesmiddelmonitoring (TDM, therapeutic drug monitoring) van 5-FU (i.v.)***

TDM van 5-fluorouracil verbetert mogelijk de klinische resultaten bij patiënten die continue infusies met 5-fluorouracil krijgen, door afname van toxiciteiten en verbetering van de werkzaamheid. De AUC wordt verondersteld te liggen tussen 20 en 30 mg x uur/l.

## 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](http://www.lareb.nl).

### Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de desbetreffende handelsvergunninghouder (zie bijlage 1).

Met vriendelijke groet,

Accord Healthcare B.V.



Marlies van den Hil  
**Responsible Person**

Centrafarm B.V.



Marian Verbruggen  
**Drug Safety Officer**

Egis Pharmaceuticals PLC

✦



Anna Cseh Szécsényiné, MD  
**EU-QPPV**

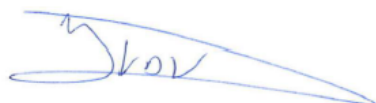
Fair-Med Healthcare GmbH

Wiebke  
Kamp-  
Schoenbeck

Digital unterschrieben  
von Wiebke Kamp-  
Schoenbeck  
Datum: 2020.05.29  
15:07:54 +02'00'

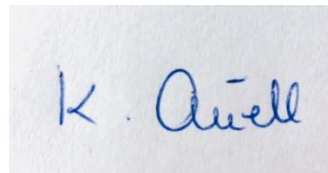
Wiebke Kamp-Schönbeck  
**Head of Regulatory Affairs**

KRKA, d.d.



Yves van de Veire  
**Deputy Director Regulatory Affairs**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH



Katharina Quell  
**Pharmacovigilance Manager**

---

Nordic Pharma B.V.



Judith Sipkema  
**Local Safety Officer**

Roche Nederland B.V.



Jonathan Briers, MD  
**Chief Medical Officer**

---

Sandoz B.V.



Liesbeth Ras  
**Head Medical Affairs**

Teva Nederland B.V.



Ana Petrak  
**Associate Director Pharmacovigilance - LSO**

---

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- Oncologen plus i.o.
- Ziekenhuisapothekers plus i.o.

**Bijlage 1:** Lijst met producten waarop de DHPC betrekking heeft en de betrokken handelsvergunninghouders

<b>Productnaam</b>	<b>Registratiehouder</b>	<b>Contactinformatie</b>
<b>5-Fluorouracil</b>		
Fluorouracil Accord 50 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie	Accord Healthcare B.V.	Tel: 030-850 6014 E-mail: qanl@accord-healthcare.com
5-Fluorouracil Sandoz 50 mg/ml, concentraat voor oplossing voor injectie of infusie	Sandoz B.V.	Tel.: 036-524 1600 E-mail: medicalinfo.nl@sandoz.com
<b>Capecitabine</b>		
Xeloda 150 mg filmomhulde tabletten Xeloda 500 mg filmomhulde tabletten	Roche Registration GmbH	Tel.: 0348-438 171 E-mail: woerden.medinfo@roche.com
Capecitabine Accord 150 mg Capecitabine Accord 300 mg Capecitabine Accord 500 mg	Accord Healthcare S.L.U.	Tel.: 030-850 6014 E-mail: qanl@accord-healthcare.com
Capecitabine CF 150 mg, filmomhulde tabletten Capecitabine CF 500 mg, filmomhulde tabletten	Centrafarm B.V.	Tel.: 076-508 1000 E-mail: dso@CENTRAFARM.NL
Capecitabine Fair-Med 150 mg, filmomhulde tabletten Capecitabine Fair-Med 500 mg, filmomhulde tabletten	Fair-Med Healthcare GmbH	Tel.: +49 40 30085678-19 E-mail: w.kamp@fair-med.com
Capecitabine medac 150 mg filmomhulde tablet Capecitabine medac 300 mg filmomhulde tablet Capecitabine medac 500 mg filmomhulde tablet	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Tel.: +49 (0)4103 8006-777 E-mail: drugsafety@medac.de
Capecitabine Sandoz 150 mg, filmomhulde tabletten Capecitabine Sandoz 500 mg,	Sandoz B.V.	Tel.: 036-524 1600 E-mail: medicalinfo.nl@sandoz.com

<b>Productnaam</b>	<b>Registratiehouder</b>	<b>Contactinformatie</b>
filmomhulde tabletten		
Capecitabine Teva 150 mg filmomhulde tabletten Capecitabine Teva 500 mg filmomhulde tabletten	Teva Pharma B.V.	Tel.: 0800-022 8400 E-mail: customerservice@teva.nl
Coloxet 150 mg filmomhulde tabletten Coloxet 300 mg filmomhulde tabletten Coloxet 500 mg filmomhulde tabletten	Egis Pharmaceuticals Plc	Tel.: +36 20 454 5413 E-mail: pharmacovigilance@egis.hu
Ecansya 150 mg, filmomhulde tabletten Ecansya 300 mg, filmomhulde tabletten Ecansya 500 mg, filmomhulde tabletten	Krka, d.d., Novo mesto	Tel.: +32 487 50 73 62 E-mail: pharmacovigilance.be@krka.biz
<b>Tegafur</b>		
Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde capsules Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg harde capsules	Nordic Pharma B.V.	Tel.: 035-548 0580 E-mail: pv@nordicpharma.nl