



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärzttekammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 16.06.2020
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über die Empfehlung zur Durchführung von Tests vor Behandlungsbeginn mit Capecitabin, 5-Fluorouracil (i.v.) und Tegafur zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel die ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität haben

Wirksamer Bestandteil: Capecitabin

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/00/163/001

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/00/163/002

Zulassungsinhaber: Roche

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/12/762/001-006,019-021

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/12/762/007-012,022-024

Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/12/762/013-018,025-027

Zulassungsinhaber: Accord

Capecitabin Sandoz 500 mg - Filmtabletten

Zulassungsnummer: 1-31874

Capecitabin Sandoz 150 mg - Filmtabletten

Zulassungsnummer: 1-31873

Zulassungsinhaber: Sandoz

Capecitabin STADA 150 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: 1-31171

Capecitabin STADA 500 mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: 1-31172

Zulassungsinhaber: Stada



Capecel 150 mg - Filmtabletten
Capecel 500 mg - Filmtabletten
Zulassungsinhaber: G.L. Pharma

Zulassungsnummer: 135014

Zulassungsnummer: 135024

Wirksamer Bestandteil: 5-Fluorouracil

Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung

Zulassungsnummer: 1-29257

Zulassungsinhaber: Accord

Wirksamer Bestandteil: Tegafur

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln

Zulassungsnummer: EU/1/11/669/001-002,005

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln

Zulassungsnummer: EU/1/11/669/003-004

Zulassungsinhaber: Nordic

Die zugelassenen Indikationen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen.

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 einen Phänotyp- und/oder Genotypentest durchzuführen.
- Die Behandlung mit 5-FU, Capecitabin oder tegafurhaltigen 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.
- Das therapeutische Arzneimittelmonitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) von 5-Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die kontinuierliche 5-Fluorouracil-Infusionen erhalten, verbessern.

Hintergrund der Sicherheitsinformationen



Fluoropyrimidine bestehen aus einer Gruppe von Krebsmedikamenten, darunter 5-Fluorouracil (5-FU) und seine Prodrugs Capecitabin und Tegafur, mit unterschiedlichen Darreichungsformen:

- Parenterales 5-FU: ein Bestandteil der Standardtherapie für eine Vielzahl von bösartigen Tumoren, darunter Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen-, Brust- sowie Kopf- und Halskrebs, meist in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs;
- 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 Monotherapie oder> in 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 gestörte 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 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.

Nationale klinische Richtlinien zur Genotypisierung oder Phänotypisierung von DPD sollten berücksichtigt werden.

Genotypisierung

Vier Varianten des DPYD-Genotyps (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) sind mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität verbunden. Andere



seltene Varianten des DPYD-Genotyps können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko schwerer Toxizität assoziiert sein.

Phänotypisierung

Ein DPD-Mangel ist mit erhöhten Uracil-Spiegeln im Plasma vor Behandlungsbeginn assoziiert. 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 zur Vorabprüfung auf DPD kann ein TDM von 5-Fluorouracil 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.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit 5-Fluorouracil (i.v.), Capecitabin und Tegafur dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 16.6.2020

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>ImPzhScbS0hA5ieAtPtsmd/zkG zSeAnAGi/PdvPDIbgzdhAn5tScAT PhdwdW2iTb/ewIW1BvBhv/Trdvdalirz2 TGnzlfbloSwm1khaAraivpPP5c2nS5vs sDjutke1rn5Gz0Wfklndt1Swcnofl0tAW uizbbrAdlouoTBckdteokftzBhgDFTI 5w10h1BgSWob5GA2IIScTeelzuDA</p>