

## **Lyf sem innihalda 5-flúoróúracíl (i.v.), capecítabín og tegafur: Prófun áður en meðferð er hafin til að bera kennsl á sjúklinga með DPD-skort sem eru í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum**

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður.

Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda 5-flúoróúracíl i.v. (5-FU), capecítabín eða tegafur vilja, samkvæmt samkomulagi við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun, koma eftirfarandi upplýsingum á framfæri:

### **Samantekt**

- **Sjúklingar með algjöran skort eða að hluta til á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) eru í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum meðan á meðferð með flúorópýrimidínnum (5-FU, capecítabín, tegafur) stendur.**
- **Greining á svipgerð og/eða arfgerð er ráðlögð áður en meðferð með flúorópýrimidínnum er hafin.**
- **Frábending er fyrir meðferð með lyfjum sem innihalda 5-FU, capecítabín eða tegafur hjá sjúklingum með þekktan algjöran DPD-skort.**
- **Íhuga skal minnkaðan upphafsskammt hjá sjúklingum með staðfestan DPD-skort að hluta til.**
- **Eftirlit með meðferðarþéttni flúoróúracíls getur bætt klíniska niðurstöðu hjá sjúklingum sem fá samfelld innrennsli af 5-flúoróúracíli.**

### **Forsaga öryggisvandans**

Flúorópýrimídín er flokkur krabbameinslyfja, þ.m.t. 5-flúoróúracíl (5-FU) og forlyf þess, capecítabín og tegafur, í mismunandi samsetningum:

- 5-FU gefið í æð: hluti af viðtekinni meðferð við ýmsum illkynja sjúkdómum, þ.m.t. ristil- og endaparmskrabbameini, krabbameini í briskirtli, magakrabbameini, brjóstakrabbameini og krabbameini í höfði og hálsi, aðallega notað í samsetningum með öðrum krabbameinslyfjum;
- Capecítabín: forlyf 5-FU til inntöku, ætlað til meðferðar við ristil- og endaparmskrabbameini, magakrabbameini og brjóstakrabbameini;
- Tegafur: forlyf 5-FU til inntöku, fáanlegt í samsetningu með tveimur efnum sem hafa áhrif á umbrot 5-FU, gimeracíli og oteracíli, sem meðferð við magakrabbameini.

Díhýdrópýrimídín dehýdrógenasi (DPD) er ensímið sem stýrir hraðanum í niðurbroti 5-FU. Virkni DPD er háð ýmsum breytileika. Algjör DPD-skortur er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% hjá einstaklingum af hvítum kynstofni). Talið er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni séu með DPD-skort að hluta til.

Skerðing á virkni DPD ensíms leiðir til aukinnar hættu á alvarlegri eða lífshættulegri eiturverkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með 5-FU eða forlyfjum þess. Þrátt fyrir neikvæðar niðurstöður prófa fyrir DPD-skorti getur alvarleg eiturverkun engu að síður komið fram.

- Sjúklingar með algjöran DPD-skort eru í mikilli hættu á að fá lífshættulega eða banvæna eiturverkun og mega ekki fá meðferð með flúorópýrimidínum.
- Sjúklingar með DPD-skort að hluta til eru í aukinni hættu á alvarlegri og hugsanlega lífshættulegri eiturverkun. Íhuga skal minni upphafsskammt til að takmarka hættuna á alvarlegri eiturverkun. Síðan má stækka skammta ef alvarleg eiturverkun kemur ekki fram, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun minnkaðs skammts.

### **Prófun á DPD virkni áður en meðferð er hafin**

Til að bera kennsl á sjúklinga sem eru í hættu á að fá alvarlega eiturverkun er ráðlagt að prófa fyrir DPD-skorti fyrir meðferð, þrátt fyrir óvissu varðandi ákjósanlegar prófunaraðferðir.

Bæði arfgerðargreining gensins sem kóðar fyrir DPD (DPYD) og svipgerðargreining með mælingu á magni úracíls í blóði eru ásættanlegar aðferðir.

Taka skal tillit til klínískra leiðbeininga um arfgerðargreiningu eða svipgerðargreiningu DPD.

#### *Arfgerðargreining*

Fjögur afbrigði af DPYD arfgerð (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) eru tengd við aukna hættu á alvarlegri eiturverkun. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði af DPYD arfgerð geta einnig verið tengd aukinni hættu á alvarlegri eiturverkun.

#### *Svipgerðargreining*

DPD-skortur tengist aukinni þéttni úracíls í plasma fyrir meðferð. Þéttni úracíls í blóði  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml bendir til DPD-skorts að hluta til, en þéttni úracíls í blóði  $\geq 150$  ng/ml bendir til algjörs DPD-skorts.

### **Eftirlit með meðferðarþéttni hjá sjúklingum sem fá meðferð með 5-FU (i.v.)**

Til viðbótar við DPD-prófun fyrir meðferð getur eftirlit með þéttni flúoróúracíls bætt klínískan árangur hjá sjúklingum sem fá meðferð með 5-FU með samfelldu innrennsli í bláæð. Markgildi AUC er talið vera á bilinu 20 til 30 mg x klst./l.

### **Tilkynning aukaverkana**

Grun um alvarlega og lífshættulega eiturverkun vegna lyfja sem innihalda capecitabín, 5-flúoróúracíl eða tegafur skal tilkynna í samræmi við gildandi reglur til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

Bréfið er sent til krabbameinslækna og sjúkrahúsapóteka.

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til þess að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

### **Tengiliðir markaðsleyfishafa**

| Fyrirtæki              | Lyf                 | Tölvupóstur  | Sími               |
|------------------------|---------------------|--|--------------------|
| Accord Healthcare B.V. | Flúoróúracíl Accord | <a href="mailto:sweden@accord-healthcare.com">sweden@accord-healthcare.com</a> | +46 (0)8 624 00 25 |
| Roche                  | Xeloda              | <a href="mailto:icepharma@icepharma.is">icepharma@icepharma.is</a>             | +354 540 8000      |
| Krka d.d., Novo mesto  | Ecansya             | <a href="mailto:phv@lyfis.is">phv@lyfis.is</a>                                 | +354 618 8352      |

### **Viðaukar**

Gildandi samantektir á eiginleikum lyfjanna má finna á [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) og [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is).