



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  $\geq 16$  ng/ml und  $< 150$  ng/ml ist ein Indikator für einen partiellen DPD-Mangel, während ein Uracil-Blutspiegel  $\geq 150$  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 <a href="http://www.basg.gv.at/amtssignatur">http://www.basg.gv.at/amtssignatur</a>.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	<p>Signaturwert</p>	<p>ImPzhScbS0hA5ieAtPtsmd/zkG zSeAnAGi/PdvPDIbgzdhAn5tScAT PhdwdW2iTb/ewlW1BvBhv/Trdvdalirz2 TGnzlfbloSwm1khaAraivpPP5c2nS5vs sDitutke1rn5Gz0Wfklndt1Swcnofl0tAW uizbbrAdlouoTBckdteokftzBhgDfT1 5w10h1BgSWob5GA2lIScTeelzuDA</p>