

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Brussel, 02/06/2020

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG  
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

**5-fluorouracil (i.v.), capecitabine en tegafur bevattende producten \*: pre-behandeling testen om DPD-deficiënte patiënten met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit te identificeren**

Beste Gezondheidszorgbeoefenaar,

In samenspraak met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), wensen de houders van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die 5-fluorouracil i.v. (5-FU), capecitabine of tegafur bevatten, u te informeren over het volgende:

**Samenvatting**

- **Patiënten met gedeeltelijke of volledige dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) -deficiëntie lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit tijdens behandeling met fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, tegafur).**
- **Het testen van fenotype en/of genotype wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met fluoropyrimidines.**
- **Behandeling met 5-FU, capecitabine of tegafur-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende volledige DPD-deficiëntie.**
- **Overweeg een verlaagde startdosis bij patiënten met een geïdentificeerde partiële DPD-deficiëntie.**
- **Therapeutische monitoring (TDM: Therapeutic drug monitoring) van fluorouracil kan de klinische resultaten verbeteren bij patiënten die continue 5-fluorouracil-infusies krijgen.**

\*Een tabel met alle geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine of tegafur bevatten en waarop de brief in kwestie betrekking heeft is opgenomen in bijlage (tabel I).

### **Algemene informatie over het veiligheidsprobleem**

Fluoropyrimidines zijn een groep anti-kanker geneesmiddelen, waaronder 5-fluorouracil (5-FU) en de prodrugs capecitabine en tegafur, met verschillende presentaties:

- Parenterale 5-FU: een onderdeel van de standaardtherapie voor verschillende maligniteiten, waaronder colorectale, pancreas-, maag-, borst- en hoofd- en halskanker, meestal gebruikt in combinatie met andere anti-kanker middelen;
- Capecitabine: een orale prodrug van 5-FU, geïndiceerd voor de behandeling van colorectale, maag- en borstkanker;
- Tegafur: een orale prodrug van 5-FU, beschikbaar als monotherapie of in combinatie met twee modulators van het 5-FU-metabolisme, gimeracil en oteracil voor de behandeling van maagkanker.

Dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) is het snelheidsbeperkende enzym in het katabolisme van 5-FU. DPD-activiteit is onderhevig aan een grote variabiliteit. Volledige DPD-deficiëntie is zeldzaam (0,01-0,5% van de blanken). Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de blanke bevolking.

Een verminderde DPD-enzymfunctie leidt tot een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit bij patiënten die worden behandeld met 5-FU of zijn prodrugs. Ondanks negatieve testresultaten voor DPD-deficiëntie, kan er nog steeds ernstige toxiciteit optreden.

- Patiënten met volledige DPD-deficiëntie lopen een hoog risico op levensbedreigende of dodelijke toxiciteit en mogen niet worden behandeld met fluoropyrimidines.
- Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde startdosis moet worden overwogen om het risico op ernstige toxiciteit te beperken. Daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd als er geen ernstige toxiciteit is, omdat de werkzaamheid van een verlaagde dosis niet is vastgesteld.

### ***Pre-behandeling testen van DPD-activiteit***

Om patiënten met een risico op ernstige toxiciteit te identificeren, wordt het aanbevolen om vóór de behandeling op DPD-deficiëntie te testen, ondanks onzekerheden over een optimale testmethodologie.

Zowel genotypering van het DPD-coderende gen (DPYD) als fenotypering door meting van bloeduracilspiegels zijn aanvaardbare methoden.

De klinische richtlijnen voor DPD-genotypering of fenotypering moeten worden overwogen.

### ***Genotypering***

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

### *Fenotypering*

DPD-deficiëntie wordt geassocieerd met verhoogde uracil plasmaspiegels vóór de behandeling. Een uracilspiegel in het bloed  $\geq 16$  ng/ml en  $<150$  ng/ml is indicatief voor een gedeeltelijke DPD-deficiëntie, terwijl een uracilspiegel in het bloed  $\geq 150$  ng/ml een indicatie is voor een volledige DPD-deficiëntie.

### ***Therapeutische bewaking (TDM) bij patiënten behandeld met 5-FU (i.v.)***

Als aanvulling op de voorafgaande DPD-tests kan TDM van fluorouracil de klinische resultaten verbeteren bij patiënten die worden behandeld met intraveneuze 5-FU. De streefwaarde van de AUC is verondersteld tussen 20 en 30 mg x uur/l te liggen.

### ***Melding van bijwerkingen***

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen, vermeld in tabel 1 in de bijlage, wensen gezondheidszorgbeoefenaars te herinneren aan het belang van de rapportering van vermoedelijke of bevestigde bijwerkingen na gebruik van geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine of tegafur bevatten, teneinde de continue monitoring van de risico-batenverhouding van deze geneesmiddelen te vergemakkelijken.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine of tegafur bevatten te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

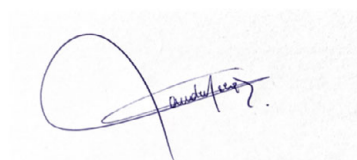
Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine of tegafur bevatten kunnen ook worden gemeld aan de dienst Farmacovigilantie van de betrokken bedrijven (Zie tabel I).

***Vraag voor bijkomende informatie***

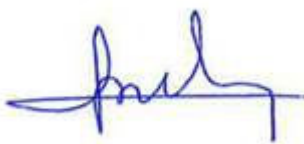
Voor vragen over het gebruik van geneesmiddelen die 5-fluorouracile i.v. (5-FU), capecitabine of tegafur bevatten, kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van de verantwoordelijke bedrijven, die in tabel I vermeld worden.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

Hoogachtend,



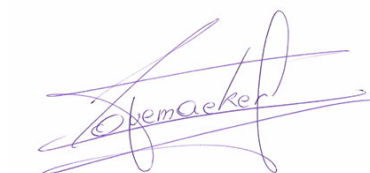
**Isabelle Van der Haegen**  
Head of Medical a.i.  
NV Roche SA



**Ann Osselaere**  
Pharmaceutical Affairs Manager  
EG nv/sa



**Joëlle Ameye**  
Pharmacovigilance Manager  
Teva Pharma Belgium NV / SA



**Frédéric Covemaeker**  
General Manager  
Nordic Pharma NV



**Caroline Steensels**  
Local Safety Officer  
Accord Healthcare BV

Tabel I: Lijst van de vergunningshouders, hun producten en contactgegevens

<b>Firma</b>	<b>Produit</b>	<b>Farmacovigilantie</b>	<b>Medische informatie</b>
NV Roche SA	Xeloda (capecitabine) - Xeloda 150 mg filmomhulde tabletten - Xeloda 500 mg filmomhulde tabletten	Afdeling Geneesmiddelenbewaking Dantestraat 75 B-1070 Brussel Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.drug_safety@roche.com	Afdeling Medische informatie Dantestraat 75 B- 1070 Brussel Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.medinfo@roche.com
EG nv/sa	- Capecitabine EG 150 mg filmomhulde tabletten - Capecitabine EG 500 mg filmomhulde tabletten	Dienst Farmacovigilantie Heizelesplanade b22 B-1020, Brussel Tel: +32 2 479 78 78 Fax: +32 2 478 84 20 E-mail: phvig@eg.be	Dienst Medical Information Heizelesplanade b 22 B-1020, Brussel Tel: +32 2 479 78 78 Fax: +32 2 478 84 20 E-mail: medical.information@eg.be
Teva Pharma Belgium NV / SA	Fluracedyl 50 mg/ml, oplossing voor injectie	Tel: + 32 3 820 73 73 E-mail: <a href="mailto:safety.belgium@tevabelgium.be">safety.belgium@tevabelgium.be</a>	Tel : +32 3 808 67 02 E-mail : <a href="mailto:medinfo@arega.com">medinfo@arega.com</a>
Accord Healthcare BV	- Capecitabine Accord 150 mg filmomhulde tabletten - Capecitabine Accord 500 mg filmomhulde tabletten - Fluorouracil Accord Healthcare 50 mg/ml oplossing voor injectie of infusie	qppv@lambda-cro.com <a href="mailto:PV@in2Pharma.com">PV@in2Pharma.com</a> Tel: +32 51 79 40 12	<a href="mailto:PV@in2Pharma.com">PV@in2Pharma.com</a> Tel: +32 51 79 40 12
Nordic Pharma NV (i.o. van VHB (= Nordic Group BV))	Teysuno (tegafur – gimeracil – oteracil)	Nordic pharma SA Laarstraat 16 2610 Wilrijk Tel: +32 3 820 52 24 Fax: +32 3 820 52 25 Email: info@nordicpharma.be	Nordic pharma SA Laarstraat 16 2610 Wilrijk Tel: +32 3 820 52 24 Fax: +32 3 820 52 25 Email: info@nordicpharma.be