



24.10.2024

5-Fluorouracil (i.v.): Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die zur Bestimmung eines Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangels erfolgte Messung des Uracilspiegels mit Vorsicht interpretiert werden

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von 5-Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln, i.v. Anwendung (5-FU) möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- **Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollten die zur Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Phänotypisierung verwendeten Uracilspiegel im Blut mit Vorsicht interpretiert werden, da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhten Uracilspiegeln im Blut führen kann.**
- **Folglich besteht ein erhöhtes Risiko einer falschen Diagnose eines DPD-Mangels, was zu einer Unterdosierung von 5-FU und damit zu einer verminderten Wirksamkeit der Behandlung führen kann.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Parenterales 5-Fluorouracil (5-FU) gehört zur Standardtherapie bei verschiedenen bösartigen Tumorerkrankungen, darunter Dickdarmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Magenkrebs, Brustkrebs sowie Kopf- und Halskrebs. Es wird meist in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten eingesetzt.

Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym beim Katabolismus von 5-FU ist die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Daher besteht bei Patienten mit eingeschränkter DPD-Enzymfunktion ein erhöhtes Risiko schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizität, wenn sie mit 5-FU oder einem seiner Prodrugs behandelt werden.

Um diese Patienten zu identifizieren, wird trotz Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethodik vor Beginn der Behandlung eine Phänotypisierung und/oder Genotypisierung auf DPD-Mangel empfohlen.

- Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko einer lebensbedrohlichen oder tödlichen Toxizität und dürfen nicht mit 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen (Capecitabin, Tegafur) behandelt werden.
- Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Toxizität. Um das Risiko einer schweren Toxizität zu verringern, sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Nachfolgende Dosen können erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, da die Wirksamkeit einer reduzierten Dosis nicht nachgewiesen wurde.

Wenn die Uracilspiegel im Blut zur Bestimmung des DPD-Phänotyps verwendet werden, muss das Ergebnis der Phänotypisierung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht interpretiert werden, da eine Nierenfunktionsstörung zu erhöhten Uracilspiegeln im Blut führen kann. Dies könnte zu einer falschen Diagnose eines DPD-Mangels und folglich zu einer Unterdosierung von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen bei diesen Patienten führen.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Fax: +49 (0)228 207 5207

schriftlich

oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden)

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **5-Fluorouracil-haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Kontaktinformationen der Unternehmen

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH, Theaterstraße 6, 22880 Wedel, Deutschland, www.medac.de

Bendalis GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, Germany, www.bendalis.com

Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Straße 13, 82152 Martinsried, www.hikma.com

Pharma Resources GmbH, Domeierstr. 29/31, 31785 Hameln, www.pha-res.com

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, <https://www.teva.de>