



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. juli 2020  
EMA/402121/2020

## Anbefalinger fra EMA vedrørende DPD-testning før behandling med fluoruracil, capecitabin, tegafur og flucytosin

EMA fremsatte den 30. april 2020 en anbefaling om, at patienter bør testes for mangel på enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) før iværksættelse af kræftbehandling med fluoruracil gennem injektion eller infusion (drop) eller med de beslægtede lægemidler capecitabin og tegafur.

Da behandling for svære svampeinfektioner med flucytosin (et andet lægemiddel, der er beslægtet med fluoruracil) ikke bør forsinkes, er testning af patienter for DPD-mangel før iværksættelse af behandlingen ikke påkrævet.

Patienter, der helt mangler DPD, må ikke få fluoruracilholdige lægemidler. Hos patienter, der kun delvist mangler DPD, kan lægen overveje at påbegynde kræftbehandlingen ved lavere doser end normalt eller at ophøre behandling med flucytosin, hvis der opstår alvorlige bivirkninger.

Disse anbefalinger gælder ikke for fluoruracilholdige lægemidler, der anvendes på huden for sygdomme som f.eks. aktinisk keratose (en type hudforandringer) og vorter, da kun meget små mængder af lægemidlet absorberes gennem huden.

En væsentlig andel af befolkningen mangler DPD<sup>1</sup>, som er nødvendigt for at nedbryde fluoruracil og de beslægtede lægemidler capecitabin, tegafur og flucytosin. Efter behandling med disse lægemidler kan fluoruracil derfor akkumuleres i blodet, hvilket kan medføre alvorlige og livstruende bivirkninger som neutropeni (lavt niveau af neutrofiler, der er en type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektion), neurotoksicitet (skader på nervesystemet), alvorlig diarré og betændelse af slimhinden i munden (stomatitis).

Patienter kan blive testet for DPD-mangel ved at måle niveauet af uracil (et stof, der nedbrydes af DPD) i blodet eller ved at tjekke for forekomst af visse mutationer (forandringer) i genet for DPD. Der bør tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.

---

<sup>1</sup> Op til 9 % af den hvide befolkning har lave niveauer af funktionelt DPD, og op til 0,5 % mangler fuldstændigt enzymet.



## Information til patienter

### **Behandling med fluoruracil, capecitabin eller tegafur**

- Før iværksættelse af kræftbehandling med fluoruracil ved injektion eller infusion (drop), capecitabin eller tegafur bør lægen gennemføre en test for at tjekke, om du har et funktionelt DPD-enzym.
- Hvis du fuldstændigt mangler DPD, vil du ikke få disse behandlinger, da de øger risikoen for alvorlige og livstruende bivirkninger.
- Hvis du delvist mangler DPD, kan lægen iværksætte behandling ved lave doser, som kan øges, hvis der ikke ses alvorlige bivirkninger.
- Hvis du ved, at du delvist mangler DPD, eller hvis du har en pårørende, der delvist eller helt mangler DPD, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at tage disse lægemidler.
- Hvis du bruger fluoruracil på huden mod sygdomme som f.eks. aktinisk keratose (en type hudforandringer) og vorter, behøver du ikke tage en DPD-test, da niveauet af fluoruracil, der absorberes gennem huden, er meget lavt.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til behandlingen eller DPD-testning.

### **Behandling med flucytosin**

- Flucytosin er et lægemiddel, der er beslægtet med fluoruracil, og som anvendes til behandling af alvorlige gær- og svampeinfektioner, herunder visse former for meningitis (betændelse i de hinder, der omgiver hjernen og rygmærven).
- Da det kan være påkrævet at give flucytosin akut, er DPD-testning (som kan tage op til en uge) før behandling ikke påkrævet for at undgå forsinkelse af behandlingen.
- Hvis du har fået konstateret fuldstændig DPD-mangel, må du ikke få flucytosin på grund af risikoen for livstruende bivirkninger.
- I tilfælde af bivirkninger kan lægen overveje at stoppe behandlingen med flucytosin. Lægen kan også overveje at teste DPD-aktiviteten, da risikoen for alvorlige bivirkninger er højere hos patienter med lav DPD-aktivitet.
- Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til behandlingen eller DPD-testning.

## Information til sundhedspersoner

### **Fluoruracil, capecitabin og tegafur**

- Patienter med delvis eller fuldstændig mangel på DPD har en øget risiko for alvorlig toksicitet under behandling med fluoropyrimidiner (fluoruracil, capecitabin og tegafur). Fænotype- og/eller genotypetestning anbefales derfor inden iværksættelse af behandling med fluoropyrimidiner.
- Behandling med lægemidler, der indeholder fluoruracil, capecitabin eller tegafur, er kontraindiceret hos patienter med kendt fuldstændig mangel på DPD.
- En reduceret startdosis bør overvejes hos patienter med identificeret delvis DPD-mangel.
- Terapistyring ved fluoruracilbehandling kan forbedre de kliniske resultater hos patienter, der får kontinuerlige fluoruracilinfusioner.

## **Flucytosin**

- Testning for DPD-mangel før iværksættelse af behandling med flucytosin er ikke påkrævet for at undgå forsinkelse af behandlingen.
- Behandling med flucytosin er kontraindiceret hos patienter med kendt fuldstændig DPD-mangel på grund af risikoen for livstruende toksicitet.
- I tilfælde af lægemiddeltoksicitet bør det overvejes at seponere behandling med flucytosin. Bestemmelse af DPD-aktivitet kan overvejes i de tilfælde, hvor lægemiddeltoksicitet bekræftes eller mistænkes.

Der er udsendt to breve (ét vedrørende fluoruracil, capecitabin og tegafur og et andet vedrørende flucytosin) til sundhedspersoner, der ordinerer, udleverer eller administrerer lægemidlerne. Brevene er også offentliggjort på en [dedikeret side](#) på EMA's websted.

---

## **Yderligere oplysninger om lægemidlet**

Gennemgangen vedrører fluoruracilholdige lægemidler, der gives ved injektion eller anvendes på huden, samt lægemidler, der indeholder capecitabin og tegafur, som tages gennem munden (såkaldte fluoruracil-*prodrugs*), og som omdannes til fluoruracil i kroppen. Den omfatter også svampemidlet flucytosin, der gives ved injektion eller gennem munden, idet noget af dette stof omdannes til fluoruracil i kroppen.

Fluoruracil givet ved injektion eller infusion og fluoruracil-*prodrugs* anvendes til at behandle forskellige kræftformer. De virker ved at forstyrre de enzymer, der er involveret i at lave nyt dna, hvorved væksten i kræftcellerne blokeres.

Fluoruracil, der påføres huden, anvendes mod forskellige hudsygdomme som f.eks. aktinisk keratose og hudvorter.

Capecitabin er godkendt af EMA under handelsnavnet Xeloda og som forskellige generiske lægemidler. Et tegafurholdigt lægemiddel er godkendt af EMA under handelsnavnet Teysuno.

Visse tegafur- og capecitabinholdige lægemidler er også godkendt på nationalt niveau, og det samme gælder alle fluoruracil- og flucytosinholdige lægemidler.

## **Yderligere oplysninger om proceduren**

Gennemgangen blev indledt i marts 2019 på anmodning af den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) i henhold til [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte en række anbefalinger.

PRAC's anbefalinger blev fremsendt til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets udtalelse. CHMP's udtalelse blev sendt til Europa-Kommissionen, der traf juridisk bindende afgørelser med gyldighed i alle EU's medlemsstater for de berørte lægemidler mellem den 3. juli og den 7. juli 2020.