



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 juli 2020
EMA/402112/2020

Aanbevelingen van het EMA met betrekking tot DPD-tests voorafgaand aan behandeling met fluorouracil, capecitabine, tegafur en flucytosine

Op 30 april 2020 adviseerde het EMA patiënten te testen op een tekort aan het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) voorafgaand aan een behandeling tegen kanker met via injectie of infusie (indruppeling) toegediende fluorouracil of met de verwante geneesmiddelen, capecitabine en tegafur.

Aangezien de behandeling van ernstige schimmelinfecties met flucytosine (een ander geneesmiddel dat verwant is aan fluorouracil) niet mag worden uitgesteld, hoeven patiënten vóór aanvang van de behandeling niet te worden getest op DPD-deficiëntie.

Patiënten die helemaal geen DPD hebben, mogen geen geneesmiddelen toegediend krijgen die fluorouracil bevatten. Bij patiënten met een partiële deficiëntie kan de arts overwegen de behandeling tegen kanker te starten in lagere doses dan normaal of de behandeling met flucytosine stop te zetten als er ernstige bijwerkingen optreden.

Deze aanbevelingen gelden niet voor op de huid aangebrachte geneesmiddelen met fluorouracil voor aandoeningen zoals actinische keratose en wratten, aangezien slechts zeer lage concentraties van het geneesmiddel door de huid worden opgenomen.

Een aanzienlijk deel van de algemene populatie heeft een tekort aan DPD,¹ een enzym dat nodig is voor de afbraak van fluorouracil en de verwante geneesmiddelen capecitabine, tegafur en flucytosine. Hierdoor kan fluorouracil zich na behandeling met deze geneesmiddelen ophopen in het bloed, wat leidt tot ernstige en levensbedreigende bijwerkingen zoals neutropenie (lage concentraties neutrofielen, een type witte bloedcellen dat nodig is om infecties te bestrijden), neurotoxiciteit (schade aan het zenuwstelsel), ernstige diarree en stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies).

Patiënten kunnen worden getest op DPD-deficiëntie door het gehalte aan uracil (een stof die wordt afgebroken door DPD) in het bloed te meten of door te controleren op de aanwezigheid van bepaalde mutaties (veranderingen) in het gen voor DPD. Er moet rekening worden gehouden met relevante klinische richtsnoeren.

¹ Tot 9 % van de Kaukasische populatie heeft lage concentraties van een werkzaam DPD-enzym en bij maximaal 0,5 % ontbreekt het enzym volledig.



Informatie voor patiënten

Behandeling met fluorouracil, capecitabine of tegafur

- Voordat de behandeling tegen kanker met via injectie of infusie (indruppeling) toegediende fluorouracil of met capecitabine of tegafur wordt gestart, moet uw arts een test uitvoeren om te controleren of u een werkzaam DPD-enzym heeft.
- Als bekend is dat u helemaal geen DPD hebt, zult u deze behandelingen niet toegediend krijgen, omdat deze het risico op ernstige en levensbedreigende bijwerkingen verhogen.
- Als u een partiële DPD-deficiëntie hebt, kan uw arts de behandeling starten met lage doses, die kunnen worden verhoogd als er geen ernstige bijwerkingen optreden.
- Als u weet dat u een partiële DPD-deficiëntie hebt of als u een familielid hebt met partiële of volledige DPD-deficiëntie, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u deze geneesmiddelen gebruikt.
- Als u op de huid aangebrachte fluorouracil gebruikt voor aandoeningen zoals actinische keratose of wratten, hebt u geen DPD-test nodig, aangezien de concentratie fluorouracil die door de huid wordt opgenomen in het lichaam zeer laag is.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt over uw behandeling of over de DPD-test.

Behandeling met flucytosine

- Flucytosine is een geneesmiddel dat verwant is aan fluorouracil en dat wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige gist- en schimmelinfecties, waaronder bepaalde vormen van meningitis (ontsteking van de vliezen rond de hersenen en het ruggenmerg).
- Aangezien flucytosine mogelijk dringend moet worden toegediend, hoeft vóór de behandeling geen DPD-test (die tot één week kan duren) te worden uitgevoerd, om vertraging bij het starten van de behandeling te voorkomen.
- Als bekend is dat u een volledige DPD-deficiëntie hebt, mag u geen flucytosine krijgen toegediend, vanwege het risico op levensbedreigende bijwerkingen.
- In geval van bijwerkingen kan uw arts overwegen uw behandeling met flucytosine stop te zetten. Uw arts kan ook overwegen de DPD-activiteit te testen, aangezien het risico op ernstige bijwerkingen hoger is bij patiënten met een lage DPD-activiteit.
- Neem contact op met uw arts als u vragen hebt over uw behandeling of over de DPD-test.

Informatie voor professionele zorgverleners

Fluorouracil, capecitabine en tegafur

- Patiënten met een partiële of volledige DPD-deficiëntie lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit tijdens de behandeling met fluoropyrimidinen (fluorouracil, capecitabine, tegafur). Daarom wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met fluoropyrimidinen op fenotype en/of genotype te testen.
- Behandeling met geneesmiddelen die fluorouracil, capecitabine of tegafur bevatten is gecontra-indiceerd voor patiënten waarvan bekend is dat zij een volledige DPD-deficiëntie hebben.

- Bij patiënten met vastgestelde partiële DPD-deficiëntie moet een verlaagde aanvangsdosis worden overwogen.
- Geneesmiddelenbewaking voor fluorouracil kan de klinische uitkomsten verbeteren bij patiënten die continue fluorouracil-infusies toegediend krijgen.

Flucytosine

- Er hoeft vóór de behandeling niet op DPD-deficiëntie te worden getest, om vertraging bij het starten van de behandeling met flucytosine te voorkomen.
- Behandeling met flucytosine is gecontra-indiceerd voor patiënten waarvan bekend is dat zij een volledige DPD-deficiëntie hebben vanwege het risico op levensbedreigende toxiciteit.
- In geval van geneesmiddeltoxiciteit moet worden overwogen de behandeling met flucytosine stop te zetten. Bepaling van de DPD-activiteit kan worden overwogen wanneer geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed.

Er zijn twee DHPC's (rechtstreekse brieven aan professionele zorgverleners) toegezonden aan professionele zorgverleners die de geneesmiddelen voorschrijven, verstrekken of toedienen (één voor fluorouracil, capecitabine en tegafur, en een aparte voor flucytosine). De DHPC's zijn ook gepubliceerd op een [speciale pagina](#) op de website van het EMA.

Meer over het geneesmiddel

De beoordeling betreft geneesmiddelen met fluorouracil die worden toegediend via injectie of worden aangebracht op de huid, en geneesmiddelen die capecitabine en tegafur bevatten voor oraal gebruik (zogenaamde fluorouracil-pro-drugs), die in het lichaam worden omgezet in fluorouracil. Hieronder valt ook het antischimmelmiddel flucytosine, dat via injectie of via de mond wordt toegediend en waarvan een deel in het lichaam wordt omgezet in fluorouracil.

Via injectie of infusie toegediende fluorouracil en de pro-drugs ervan worden gebruikt voor de behandeling van diverse vormen van kanker. Ze werken in op enzymen die een rol spelen bij het aanmaken van nieuw DNA, waardoor de groei van kankercellen wordt geblokkeerd.

Op de huid aangebrachte fluorouracil wordt gebruikt voor diverse huidaandoeningen, zoals actinische keratose en dermale wratten.

Capecitabine is via het EMA goedgekeurd onder de merknaam Xeloda en ook zijn diverse generieke geneesmiddelen goedgekeurd. Het EMA heeft een geneesmiddel dat tegafur bevat, goedgekeurd onder de merknaam Teysono.

Een aantal geneesmiddelen met tegafur en capecitabine zijn ook op nationaal niveau goedgekeurd, evenals alle geneesmiddelen die fluorouracil en flucytosine bevatten.

Meer over de procedure

De beoordeling werd in maart 2019 op verzoek van het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM) in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd aanvankelijk uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de beoordeling van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed een aantal aanbevelingen.

De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het advies van het Geneesmiddelenbureau vast. Het advies van het CHMP werd doorgestuurd naar de Europese Commissie, die tussen 3 juli en 7 juli 2020 definitieve juridisch bindende besluiten voor de betrokken geneesmiddelen nam die in alle EU-lidstaten van toepassing zijn.