



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 juli 2020
EMA/402118/2020

EMA-rekommendationer om DPD-test före behandling med fluorouracil, kapecitabin, tegafur och flucytosin

Den 30 april 2020 rekommenderade EMA att patienter testas för brist på enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) före cancerbehandling med fluorouracil som ges genom infusion (dropp) eller med de besläktade läkemedlen kapecitabin och tegafur.

Eftersom behandling med flucytosin (ett annat läkemedel besläktat med fluorouracil) mot allvarliga svampinfektioner inte bör försenas är det inte nödvändigt att testa patienter för DPD-brist innan de påbörjar behandlingen.

Patienter som helt saknar DPD får inte ges behandling med något läkemedel med fluorouracil. För patienter med partiell brist på enzymet kan läkaren överväga lägre doser än normalt vid start av cancerbehandling eller att stoppa behandling med flucytosin om svåra biverkningar uppstår.

Dessa rekommendationer gäller inte läkemedel med fluorouracil som används på huden för behandling av tillstånd som aktinisk keratos och vårtor, eftersom endast mycket låga nivåer av läkemedlet tas upp genom huden.

En betydande andel av befolkningen har brist på DPD,¹ som behövs för att bryta ner fluorouracil och de besläktade läkemedlen kapecitabin, tegafur och flucytosin. Som en följd av enzymbristen kan behandling med dessa läkemedel leda till att fluorouracil ansamlas i blodet, vilket leder till svåra och livshotande biverkningar, bland annat neutropeni (låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar som behövs för att bekämpa infektioner), neurotoxicitet (skada på nervsystemet), svår diarré och stomatit (inflammation i munslemhinnan).

Patienter kan testas för DPD-brist genom att nivån av uracil (ett ämne som bryts ner av DPD) i blodet mäts eller genom kontroll av förekomsten av mutationer (förändringar) i genen för DPD. Hänsyn bör tas till relevanta kliniska riktlinjer.

Information till patienter

Behandling med fluorouracil, kapecitabin eller tegafur

- Före start av cancerbehandling med fluorouracil som ges genom injektion eller infusion (dropp), kapecitabin eller tegafur bör läkaren göra ett test för att kontrollera om du har fungerande DPD-enzym.

¹ Upp till 9 procent av den kaukasiska befolkningen har låga nivåer av fungerande DPD-enzym och upp till 0,5 procent saknar enzymet helt.



- Om du har en känd fullständig brist på DPD kommer du inte att behandlas med dessa läkemedel eftersom de ökar risken för allvarliga och livshotande biverkningar.
- Om du har en partiell DPD-brist kan läkaren påbörja behandlingen med låga doser som kan höjas om du inte får några allvarliga biverkningar.
- Om du vet att du har en partiell DPD-brist eller om någon i din familj har en partiell eller fullständig DPD-brist, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar dessa läkemedel.
- Om du använder fluorouracil som appliceras på huden vid tillstånd som aktinisk keratos och vårtor behöver du inte göra ett DPD-test, eftersom mängden fluorouracil som tas upp i kroppen via huden är mycket liten.
- Om du har frågor om din behandling eller om DPD-testning, tala med läkare eller apotekspersonal.

Behandling med flucytosin

- Flucytosin är ett läkemedel som är besläktat med fluorouracil och som används för att behandla svåra jästinfektioner och andra svampinfektioner, bland annat vissa former av meningit (inflammation i hinnorna som omger hjärnan och ryggmärgen).
- Eftersom flucytosin kan behöva ges akut krävs inte DPD-test (som kan ta upp till en vecka att få svar på) före behandling eftersom man vill undvika att behandlingsstarten fördröjs.
- Om du har en känd fullständig DPD-brist får du inte ges flucytosin på grund av risken för livshotande biverkningar.
- Om du får biverkningar kan läkaren överväga att avbryta behandlingen med flucytosin. Läkaren kan också överväga att testa DPD-aktiviteten, eftersom risken för allvarliga biverkningar är högre hos patienter med låg DPD-aktivitet.
- Om du har frågor om din behandling eller om DPD-testning, tala med läkaren.

Information till sjukvårdspersonal

Fluorouracil, kapecitabin och tegafur

- Patienter med partiell eller fullständig brist på DPD löper ökad risk för allvarlig toxicitet under behandling med fluoropyrimidiner (fluorouracil, kapecitabin, tegafur). Därför rekommenderas fenotyp- och/eller genotyptest innan behandling med fluoropyrimidiner påbörjas.
- Behandling med läkemedel som innehåller fluorouracil, kapecitabin eller tegafur är kontraindicerat hos patienter med känd fullständig DPD-brist.
- En reducerad startdos bör övervägas för patienter med påvisad partiell DPD-brist.
- Övervakning av terapeutiskt läkemedel vid behandling med fluorouracil kan förbättra de kliniska utfallen för patienter som får kontinuerliga infusioner med fluorouracil.

Flucytosin

- För att undvika försening av behandlingsstart krävs inte test för DPD-brist innan behandling påbörjas med flucytosin.
- Behandling med flucytosin är kontraindicerat hos patienter med känd fullständig DPD-brist på grund av risken för livshotande toxicitet.

- Vid läkemedelstoxicitet bör man överväga att avbryta behandlingen med flucytosin. Bestämning av DPD-aktiviteten kan övervägas vid bekräftad eller misstänkt läkemedelstoxicitet.

Två brev till hälso- och sjukvården (ett för fluorouracil, kapecitabin och tegafur samt ett separat för flucytosin) har skickats till sjukvårdspersonal som förskriver, expedierar eller administrerar läkemedlen. Breven har också publicerats på en [särskild sida](#) på EMA:s webbplats.

Mer om läkemedlet

Översynen omfattar läkemedel med fluorouracil som ges genom injektion eller appliceras på huden samt läkemedel som innehåller kapecitabin och tegafur och tas via munnen (så kallade fluorouracil-fördroger), som omvandlas till fluorouracil i kroppen. Den inkluderar även det svamphämmande läkemedlet flucytosin som ges genom injektion eller via munnen och varav en del omvandlas till fluorouracil i kroppen.

Fluorouracil som ges genom injektion eller infusion och dess fördroger används för att behandla olika cancerformer. Fluorouracil verkar genom att störa enzymer som deltar i uppbyggnaden av nytt DNA och blockerar på så sätt tillväxten av cancerceller.

Fluorouracil som appliceras på huden används för olika hudtillstånd, bland annat aktinisk keratos och hudvårter.

Kapecitabin har godkänts av EMA både under varumärkesnamnet Xeloda och som olika generiska läkemedel. Ett läkemedel som innehåller tegafur har godkänts av EMA med varumärkesnamnet Teysuno.

Vissa läkemedel som innehåller tegafur och kapecitabin, liksom alla fluorouracil- och flucytosinläkemedel, har också godkänts på nationell nivå.

Mer om förfarandet

Översynen inleddes den 1 mars 2019 på begäran av Frankrikes läkemedelsmyndighet (ANSM) enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Översynen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), som är den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel. PRAC lämnade en rad rekommendationer.

PRAC:s rekommendationer skickades till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som mellan den 3 juli och 7 juli 2020 utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut för de berörda läkemedlen som gäller i alla medlemsstater i EU.