

Nya rekommendationer avseende screening före behandling med fluorouracil, kapecitabin, tegafur och flucytosin – från juni 2019

EMA:s säkerhetskommitté PRAC har rekommenderat att patienter testas för brist på enzymet DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) innan cancerbehandling påbörjas med läkemedel som innehåller fluorouracil. Sådan screening bör även göras innan behandling med läkemedlen kapecitabin och tegafur eftersom de omvandlas till fluorouracil i kroppen.

Eftersom behandlingsstart med flucytosin (ett läkemedel liknande fluorouracil) mot allvarliga svampinfektioner inte bör försenas, är det inte nödvändigt att screena patienter för DPD-brist innan de börjar behandlingen.

Ingen screening av DPD behövs för patienter som behandlas med fluorouracil i läkemedel som appliceras på huden.

DPD-enzym

Ett fungerande DPD-enzym behövs för att bryta ner fluorouracil. Brist på DPD får fluorouracil att ansamlas i blodet vilket kan leda till allvarliga och livshotande biverkningar såsom neutropeni (låg nivå av neutrofiler, vita blodkroppar som behövs för att bekämpa infektion), neurotoxicitet (skada på kroppens nervsystem), svår diarré och stomatit (inflammation i munslemhinnan). Upp till 8 % av befolkningen har låga nivåer av fungerande DPD-enzym, och upp till 0,5 % av befolkningen saknar helt enzymet.

PRAC har utvärderat tillgängliga data och rekommenderat åtgärder för att säkerställa en säker användning av fluorouracil och fluorouracil-lika läkemedel.

Fluorouracil, kapecitabin och tegafur

Screening av patienter för DPD-brist rekommenderas innan behandling påbörjas med injektion eller infusion av fluorouracil, samt före behandling med kapecitabin eller tegafur. Detta kan göras genom att mäta nivån av uracil (en nedbrytningsprodukt från DPD) i blodet eller genom kontroll av förekomsten av vissa mutationer (förändringar) i genen för DPD vilka är förknippade med ökad risk för allvarliga biverkningar. Relevanta kliniska riktlinjer bör beaktas.

Patienter med känd total DPD-brist får inte ges injektion eller infusion med fluorouracil, kapecitabin eller tegafur, eftersom en fullständig brist på fungerande DPD ger dem högre risk för allvarliga och livshotande biverkningar.

För patienter med partiell DPD-brist bör en reducerad startdos av dessa läkemedel övervägas. Eftersom effektiviteten för en reducerad dos inte har fastställts kan påföljande doser ökas om det inte uppkommer några allvarliga biverkningar. Regelbunden övervakning av blodnivåerna av fluorouracil hos patienter som får fluorouracil genom kontinuerlig infusion kan förbättra behandlingsresultatet.

Screening eller dosjusteringar baserade på DPD-aktivitet behövs inte för patienter som använder topikal fluorouracil. Detta beror på att nivån av fluorouracil som absorberas genom huden är extremt låg, och säkerheten verkar inte påverkas hos patienter med partiell eller fullständig DPD-brist.

Flucytosin

- Flucytosin används för att behandla svåra svampinfektioner, inklusive vissa former av meningit (inflammation i hinnorna som omger hjärnan och ryggmärgen). För att undvika försening av behandlingsstart krävs här inte screening för DPD-brist innan start.
- Patienter med känd fullständig DPD-brist får inte ges flucytosin på grund av risk för livshotande biverkningar.

- Patienter med partiell DPD-brist löper också ökad risk för allvarliga biverkningar. Vid biverkningar bör den behandlande läkaren överväga att avbryta behandlingen med flucytosin. Testning av DPD-aktivitet kan också övervägas, eftersom risken för allvarliga biverkningar är högre hos patienter med låg DPD-aktivitet.
- Produktinformationen kommer att uppdateras för att inkludera ovanstående rekommendationer.

Mer om läkemedlen

- Granskningen omfattar läkemedel med fluorouracil som ges genom injektion eller appliceras på huden samt läkemedel innehållande kapecitabin och tegafur (så kallade fluorouracil prodrugs) samt flucytosin.
- Fluorouracil ges genom injektion eller infusion (dropp) och används för att behandla olika cancerformer. Fluorouracil fungerar genom att störa vissa enzymer involverade i uppbyggnaden av DNA och blockerar därmed tillväxten av cancerceller. Fluorouracil applicerad på huden används för olika hudtillstånd såsom aktinisk keratos och hudvårter.
- Kapecitabin och tegafur tas via munnen. De omvandlas till fluorouracil i kroppen.
- Det svamphämmande läkemedlet flucytosin ges som infusion (dropp) och omvandlas delvis till fluorouracil i kroppen.
- Läkemedel som innehåller kapecitabin och tegafur har godkänts via EMA och marknadsförs som Xeloda, Teysuno samt olika generiska läkemedel som innehåller kapecitabin. Vissa läkemedel som innehåller tegafur och kapecitabin, liksom alla läkemedel med flucytosin och fluorouracil är godkända på nationell nivå.

Mer om proceduren

Översynen inleddes i mars 2019 på begäran av det franska läkemedelsverket (ANSM) enligt artikel 31 i direktiv 2001/83 / EG.



Relaterad information

- [Tidigare nyheter](#)
- [Nyheten på EMA:s webbplats](#)
- [DHPC - Flucytosin: Uppdaterade rekommendationer för användning hos patienter med dihydropyrimidindehydrogenas \(DPD\) -brist](#)
- [DHPC - Produkter innehållande 5-fluorouracil \(i.v.\), kapecitabin och tegafur: Testning före behandling för att identifiera patienter med DPD-brist som löper ökad risk för allvarlig toxicitet](#)