

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for 5-fluorouracil (i.v.-anvendelse) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Tilgængelige data om DPD-mangel samt fordele og begrænsninger ved en forudgående genotypebestemmelse hos patienter, der blevet behandlet med 5-fluorouracil og dets pro-drug capecitabin, blev drøftet på EU-plan i 2017 ([PRAC mødereferat juli 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC vurderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende 5-fluorouracil (i.v.-anvendelse) bør opdateres, så den indeholder oplysninger om DPD-mangel og DPYD- genotypebestemmelse i overensstemmelse med konklusionerne af denne gennemgang.

Alle oplysninger, om at der ikke forefindes nogen specifik antidot, bør fjernes fra punkt 4.9 i produktresuméet, da det ikke er i overensstemmelse med de undersøgte litteratordata.

Data fra rapporteringperioden, kumulative data, litteraturreporter og en sandsynlig virkningsmekanisme indikerer derudover, at der er en mulig sammenhæng mellem behandling med 5-fluorouracil (i.v.-anvendelse) og hyperammonæmisk encefalopati. Den kliniske prognose for hyperammonæmisk encefalopati samt den kendte risiko for leukoencefalopati er stærkt afhængig af en tidlig diagnosticering af tilstanden og øjeblikkelig behandling. Der bør derfor tilføjes en generel advarsel for at sikre tidlig erkendelse og behandling. Den mulige mekanisme og andelen af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion blandt tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati understøtter, at disse kan være risikofaktorer for denne bivirkning. Dette bør også afspejles i punkt 4.4. Hyperammonæmisk encefalopati bør også angives i punkt 4.8 i produktresuméet. Leukoencefalopati er en kendt risiko hos patienter, der får høje doser af 5-FU og hos patienter med DPD-mangel. Mens der er begrænset data, så tillader information fra litteraturen ikke at udelukke, at det også kan være en risiko ved lavere doser eller hos patienter uden DPD-mangel. Eksisterende ordlyd i punkt 4.8 skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Hjertesygdomme er en vigtig identificeret risiko ved 5-fluorouracil. I betragtning af alle tilgængelige oplysninger om kardiotoxicitet hos patienter behandlet med 5-fluorouracil, herunder en nylig europæisk social programerklæring og opdaterede onkologiske retningslinjer, så har PRAC vurderet, at en advarsel bør afspejles i punkt 4.4 for at beskrive den observerede type kardiotoxicitet og advare om, at disse er mere almindelige hos patienter, der får kontinuerlig infusion. Dette er for at foranledige overvågning af hjertefunktion under behandling og seponere behandlingen i tilfælde af svær kardiotoxicitet. Advarslen skal også oplyse om, at koronararteriesygdom i anamnesen kan være en risikofaktor for hjertelaterede bivirkninger. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har haft brystmerter under behandlingsforløb eller patienter med hjertesygdomme i anamnesen. Der er også påvist årsagsforbindelse mellem behandling med 5-fluorouracil og tilfælde af hjertestop og pericarditis. Disse bør medtages som bivirkninger i produktinformationen. Baseret på data fra litteraturen og spontane beretninger vurderede PRAC, at der er en årsagssammenhæng mellem 5-fluorouracilbehandling og pericarditis. Disse bivirkninger bør medtages i produktinformationen med hyppigheden 'ikke kendt'.

Der er identificeret sagsrapporter om hjertestop, febril neutropeni og infektioner efter behandling med 5-fluorouracil. Disse bivirkninger bør indgå i produktinformationen for 5-fluorouracil-holdige lægemidler til i.v.-anvendelse.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for 5-fluoruracil (i.v.-anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (i.v.-anvendelse), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende 5-fluoruracil (i.v.-anvendelse) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.3

Følgende kontraindikation skal tilføjes:

- **Patienter med kendt fuldstændig mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktivitet (se pkt. 4.4)**

- Punkt 4.4

Følgende advarsler skal tilføjes:

Kardiotoksicitet

Kardiotoksicitet er blevet forbundet med fluoropyrimidin-behandling, herunder myokardieinfarkt, angina, arytmier, myokarditis, kardiogent chok, pludselig død og elektrokardiografiske ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger er mere almindelige hos patienter, der får kontinuerlig infusion af 5-fluorouracil frem for bolusinjektion. Koronararteriesygdomme i anamnesen kan være en risikofaktor for hjertelaterede bivirkninger. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har haft bryst smerter under behandlingsforløb og hos patienter med hjertesygdomme. Hjertefunktionen bør overvåges regelmæssigt under behandling med fluorouracil. I tilfælde af svær kardiotoksicitet skal behandlingen seponeres.

[...]

Encefalopati

Tilfælde af encefalopati (herunder hyperammonæmisk encefalopati, leukoencefalopati), der er forbundet med 5-fluorouracil-behandling, er blevet indberettet fra kilder efter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er ændret mentaltilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en patient udvikler nogen af disse symptomer, tilbageholdes behandlingen og der tages straks prøve af serumkoncentrationer af ammonium. I tilfælde af forhøjede serumkoncentrationer af ammonium initieres der straks ammoniumreducerende behandling.

Der skal udvises forsigtighed, når fluorouracil administreres til patienter med nedsat nyre- og/eller nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion kan have en øget risiko for hyperammonæmi og hyperammonæmisk encefalopati.

[...]

Dihydropyrimidindehydrogenase- (DPD-)mangel

Sjældent, uventet, svær toksicitet (fx stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet) i forbindelse med 5-fluorouracil er tilskrevet manglende DPD-aktivitet.

Patienter med lav eller manglende DPD-aktivitet, et enzym, der er involveret i nedbrydningen af fluorouracil, har en højere risiko for svære, livstruende eller dødelige bivirkninger forårsaget af fluorouracil. Selvom DPD-mangel ikke kan defineres præcist, så er det kendt, at patienter med visse homozygote eller visse sammensatte

heterozygote mutationer i DPYD-genlocuset (f.eks. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter), som kan forårsage fuldstændigt eller næsten fuldstændigt fravær af DPD-enzymaktivitet (bestemt ved laboratorieprøver), har den højeste risiko for livstruende eller dødelig toksicitet, og disse patienter bør ikke behandles med 5-fluorouracil (se pkt. 4.3). Der er ikke nogen dosis, der er påvist sikker hos patienter med fuldstændig mangel på DPD-aktivitet.

Patienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har vist sig at have øget risiko for svær toksicitet, når de behandles med fluoropyrimidiner.

Hyppigheden af den heterozygote DPYD*2A-genotype i DPYD-genet hos kaukasiske patienter er ca. 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6-6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G. Genotypebestemmelse af disse alleler anbefales for at identificere patienter med øget risiko for svær toksicitet. Data om hyppigheden af disse DPYD-varianter hos andre end kaukasiske populationer er begrænset. Det kan ikke udelukkes, at andre sjældne varianter også kan være forbundet med en øget risiko for svær toksicitet.

For patienter med delvis DPD-mangel (fx patienter med heterozygote mutationer i DPYD-genet), og hvor fordelene ved 5-fluorouracil anses for at opveje risici (under hensyntagen til egnetheden af et alternativt non-fluorpyrimidin kemoterapeutisk regime), gælder, at de skal behandles med yderste forsigtighed og hyppig monitorering med dosisjustering i henhold til toksicitet. Reduktion af initialdosis kan overvejes til disse patienter for at undgå svær toksicitet. Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale en bestemt dosis til patienter med delvis DPD-aktivitet, målt ved en specifik test. Det er blevet rapporteret, at DPYD*2A, c.1679T>G-varianterne fører til en større reduktion i enzymatisk aktivitet sammenlignet med andre varianter med en højere risiko for bivirkninger. Konsekvenserne af en reduceret dosis er i øjeblikket usikker i relation til effektivitet. Dosis kan derfor øges, under nøje overvågning af patienten, hvis der ikke foreligger svær toksicitet.

Patienter, der testes negative for de ovennævnte alleler, kan stadig have risiko for alvorlige bivirkninger.

Livstruende toksiciteter, der manifesterer sig som akut overdosis, kan forekomme hos patienter med uopdaget DPD-mangel behandlet med 5-fluorouracil såvel som hos patienter testet negative for specifikke DPYD variationer (se pkt. 4.9). I tilfælde af akut toksicitet af grad 2-4 bør behandlingen straks afbrydes. Permanent seponering bør overvejes på baggrund af klinisk vurdering af debut, varighed og sværhedsgrad af de observerede toksiciteter.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen "Blod og lymfesystem" med hyppigheden Almindelig:

- febril neutropeni

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen "Infektioner og parasitære sygdomme" med hyppigheden Meget almindelig:

- infektioner

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen "Hjerte" med hyppigheden Meget sjælden:

- hjertestop

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen "Hjerte" med hyppigheden Ikke kendt:

- **pericarditis**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden Ikke kendt:

- **hyperammonæmisk encefalopati**

Såfremt det er relevant, skal beskrivelsen af følgende bivirkning(er) ændres under systemorganklassen "Nervesystemet":

- leukoencefalopati inklusive ataksi, akut cerebellært syndrom, dysartri, konfusion, disorientering, myasteni, afasi, konvulsioner eller koma ~~hos patienter, der modtager høje doser 5-fluorouracil og hos patienter med dihydropyrimidin-dehydrogenase-mangel~~

- Punkt 4.9

Enhver henvisning til at der ikke findes nogen antidot skal slettes.

- Punkt 5.2

Følgende skal tilføjes:

5-fluorouracil kataboliseres af enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) til det meget mindre toksiske dihydro-5-fluoruracil (FUH2). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoroureidopropionsyre (FUPA). Endeligt spalter β -ureido-propionase FUPA til α -fluoro- β -alanin (FBAL), som udskilles i urinen. Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)-aktiviteten er det hastighedsbestemmende trin. DPD-deficit kan medføre øget toksicitet af 5-fluorouracil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [Særnavn]

Brug ikke [Særnavn]:

- **hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger [Særnavn]

- **hvis du ved, at du har delvis mangel på aktivitet af enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)**
- **hvis du har problemer med dit hjerte. Fortæl det til lægen, hvis du får smerter i brystet i løbet af behandling.**

DPD-mangel: DPD-mangel er en sjælden medfødt tilstand, som sædvanligvis ikke er forbundet med helbredsproblemer, med mindre man får bestemte lægemidler. Hvis du har DPD-mangel uden at vide det og tager 5-fluorouracil, har du en øget risiko for akut tidlig indtræden af alvorlige former af bivirkningerne, der er anført i punkt 4 Bivirkninger. Kontakt straks lægen, hvis du er bekymret over en eller flere af bivirkningerne, eller hvis du får bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel (se punkt 4 Bivirkninger).

Kontakt straks lægen, hvis du oplever følgende tegn eller symptomer: Nyopstået forvirring, desorientering eller anden ændring i mentaltilstand, problemer med balance eller koordinationsevne, synsforstyrrelser. Disse kan være tegn på encefalopati, der kan medføre koma og død, hvis det ikke behandles.

4. Bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis nogle af følgende bivirkninger viser sig:

[...]

- **smerter i brystet**

- **stakåndethed**

[...]

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- **infektioner**

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

[...]

- **fald i antallet af hvide blodlegemer ledsaget af feber**

[...]

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

Meget sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer

[...]

- **hjertestop**

[...]

Ikke kendt: (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

[...]

- **hyperammonæmisk encefalopati (dysfunktion af hjernen som følge af forhøjet ammonium)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03/11/2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02/01/2019