

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de
la / des autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le 5-fluorouracile (administration intraveineuse), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Les données disponibles concernant le déficit en DPD ainsi que les avantages et les limites d'un génotypage initial chez les patients traités par 5-fluorouracile et son promédicament, la capécitabine, ont été évoqués au niveau de l'UE en 2017 (procès-verbal de la réunion du PRAC, juillet 2017 ; EMEA/H/C/000316/II/0074). Le PRAC a estimé que les informations relatives aux médicaments contenant du 5-fluorouracile (administration intraveineuse) doivent être mises à jour de manière à inclure les données concernant le déficit en DPD et le génotypage de la DPYD, conformément aux conclusions de la présente évaluation.

Toute information indiquant qu'il n'existe pas d'antidote spécifique doit être supprimée de la rubrique 4.9 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), car elle ne correspondrait pas aux données de la documentation examinée.

En outre, les données tirées de la période de référence, les données cumulées, les données rapportées dans les publications scientifiques et un mécanisme d'action plausible suggèrent qu'il existe un lien potentiel entre le traitement par 5-fluorouracile (administration intraveineuse) et l'encéphalopathie hyperammonémique. Le pronostic clinique de l'encéphalopathie hyperammonémique ainsi que le risque connu de leucoencéphalopathie dépendent fortement d'un diagnostic précoce de la maladie et d'un traitement immédiat ; il convient donc d'ajouter une mise en garde générale de manière à assurer la reconnaissance et le traitement précoces de la maladie. Le mécanisme d'action potentiel et les proportions de patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique parmi les cas d'encéphalopathie hyperammonémique corroborent le fait que ces pathologies sont susceptibles d'être des facteurs de risque pour la survenue de cet effet indésirable. Ceci doit également être reflété dans la rubrique 4.4. L'encéphalopathie hyperammonémique doit également être mentionnée à la rubrique 4.8 du RCP. La leucoencéphalopathie est un risque connu chez les patients recevant des doses élevées de 5-FU et chez les patients présentant un déficit en DPD. Même si les données sont limitées, les informations extraites de la littérature scientifique ne permettent pas d'écarter le fait qu'elle est également susceptible de constituer un risque aux doses plus faibles ou chez les patients qui ne présentent pas de déficit en DPD. Le libellé existant de la rubrique 4.8 devra être mis à jour en conséquence.

Les troubles cardiaques représentent un risque identifié important lié au 5-fluorouracile. Compte tenu de l'ensemble des informations disponibles sur la cardiotoxicité chez les patients traités par le 5-fluorouracile, y compris le document de synthèse de la Société européenne et la directive d'oncologie actualisée, le PRAC a estimé qu'une mise en garde doit être reflétée dans la rubrique 4.4 de manière à décrire le type de cardiotoxicité observé et à avertir que ces effets sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue. Déclencher la surveillance de la fonction cardiaque pendant le traitement et interrompre le traitement en cas de cardiotoxicité sévère. La mise en garde doit également informer que les antécédents de coronaropathie sont susceptibles de constituer un facteur de risque d'effets indésirables cardiaques. La prudence est donc de mise lorsqu'on traite des patients qui ont présenté des douleurs thoraciques au cours de cycles de traitement, ou chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. Un lien de causalité a également été démontré entre le traitement par le 5-fluorouracile et les cas d'arrêt cardiaque et de péricardite. Ces problèmes doivent être inclus dans les informations sur le produit (RCP et notice) en tant qu'effets indésirables liés au médicament. Sur la base des données rapportées dans la littérature scientifique et des cas signalés spontanément, le PRAC a jugé qu'il existe un lien de causalité entre le traitement par le 5-fluorouracile et la péricardite. Ces effets

indésirables du médicament doivent être inclus dans les informations relatives au produit avec la mention de fréquence indéterminée.

Des cas d'arrêt cardiaque, de neutropénie fébrile et d'infections ont été identifiés après le traitement par 5-fluorouracile. Ces effets indésirables du médicament doivent être inclus dans le RCP et la notice des médicaments contenant du 5-fluorouracile (administration intraveineuse).

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au 5-fluorouracile (administration intraveineuse) le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le 5-fluorouracile (administration intraveineuse) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du 5 fluorouracile (administration intraveineuse) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

La contre-indication suivante doit être ajoutée :

- Chez les patients présentant une absence totale connue d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4)

- Rubrique 4.4

Les mises en garde suivantes doivent être ajoutées :

Cardiotoxicité

Une cardiotoxicité a été associée au traitement par fluoropyrimidine, notamment : infarctus du myocarde, angor, arythmies, myocardite, choc cardiogénique, mort subite et modifications électrocardiographiques (y compris de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue de 5-fluorouracile que chez ceux recevant une injection bolus. Les antécédents de cardiopathie sont susceptibles de constituer un facteur de risque d'effets indésirables cardiaques. La prudence est donc de mise lorsque le traitement est administré à des patients ayant présenté des douleurs thoraciques au cours de cycles de traitement, ou chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. La fonction cardiaque doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par fluorouracile. En cas de cardiotoxicité sévère, le traitement doit être interrompu.

[...]

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie (y compris encéphalopathie hyperammonémique, leucoencéphalopathie) associés au traitement par 5-fluorouracile ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament. Les signes ou symptômes de l'encéphalopathie sont : altération de l'état mental, confusion, désorientation, coma ou ataxie. Si un patient développe l'un quelconque de ces symptômes, il faut immédiatement interrompre le traitement et mesurer les taux sériques d'ammoniaque. En cas d'hyperammonémie, un traitement hypoammonémiant doit être instauré.

La prudence s'impose lorsque le fluorouracile est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques sont susceptibles d'être exposés à un risque accru d'hyperammonémie et d'encéphalopathie hyperammonémique.

[...]

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Dans de rares cas, une toxicité sévère, inattendue (par ex., stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associée au 5-fluorouracile a été attribuée à une diminution de l'activité de la DPD.

Les patients qui ont une activité DPD (une enzyme jouant un rôle dans la dégradation du fluorouracile) faible ou inexistante, sont exposés à un risque accru d'effets indésirables

sévères, menaçant le pronostic vital ou mortels provoqués par le 5-fluorouracile. Bien que le déficit en DPD ne puisse pas être précisément défini, on sait que les patients porteurs de certaines mutations homozygotes ou de certaines mutations hétérozygotes composites dans le locus du gène DPYD (par ex., les variantes DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3), qui peuvent entraîner une absence totale ou quasi-totale d'activité enzymatique de la DPD (telle que déterminée par les dosages en laboratoire), présentent le risque le plus élevé de toxicité menaçant le pronostic vital ou mortelle, et ne doivent pas être traités par le 5-fluorouracile (voir rubrique 4.3). Aucune dose ne s'est avérée sûre pour les patients présentant une absence totale d'activité DPD.

Il a été montré que les patients porteurs de certaines variantes hétérozygotes du gène DPYD (notamment les variantes DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) présentent un risque élevé de toxicité sévère lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote DPYD*2A dans le gène DPYD chez les patients caucasiens est d'environ 1 %, 1,1 % pour c.2846A>T, 2,6 à 6,3 % pour les variantes c.1236G>A/HapB3 et 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G. Il est recommandé de procéder à un génotypage pour ces allèles, de manière à identifier les patients exposés à un risque accru de toxicité sévère. Les données sur la fréquence de ces variantes du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. On ne peut pas écarter la possibilité que d'autres variantes rares puissent également être associées à un risque accru de toxicité sévère.

Les patients présentant un déficit partiel en DPD (tels que ceux qui ont des mutations hétérozygotes dans le gène DPYD) et pour lesquels les bénéfices du 5-fluorouracile sont jugés l'emporter sur les risques (en prenant en compte la pertinence d'un schéma de chimiothérapie autre que la fluoropyrimidine), doivent être traités avec une extrême prudence, et une surveillance fréquente avec adaptation de la posologie en fonction de la toxicité doit être mise en place. Une réduction de la dose initiale chez ces patients peut être envisagée afin d'éviter des effets toxiques graves. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose spécifique chez les patients présentant une activité DPD partielle mesurée par un test spécifique. Il a été rapporté que les variantes DPYD*2A, c.1679T>G entraînent une réduction plus importante de l'activité enzymatique comparé aux autres variantes, avec un risque plus élevé d'effets indésirables. À l'heure actuelle, on ne sait pas avec certitude quelles seraient les conséquences d'une réduction de la dose en termes d'efficacité. Par conséquent, en l'absence d'une toxicité grave, la dose pourrait être augmentée tout en surveillant étroitement le patient.

Chez les patients qui obtiennent des résultats négatifs aux tests de dépistage des allèles susmentionnés, le risque de présenter des effets indésirables sévères peut toujours être présent.

Des toxicités menaçant le pronostic vital prenant la forme d'un surdosage aigu peuvent se produire chez les patients ayant un déficit en DPD non connu traités par le 5-fluorouracile ainsi que chez les patients dont le test de dépistage de variantes spécifiques du gène DPYD (voir rubrique 4.9). En cas de survenue d'une toxicité aiguë de grade 2-4, le traitement doit être immédiatement interrompu. L'arrêt permanent doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique de l'apparition, de la durée et de la sévérité des toxicités constatées.

- Rubrique 4.8

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organes des Affections hématologiques et du système lymphatique, avec la mention « Très fréquents » :

- **neutropénie fébrile**

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organes des Infections et infestations, avec la mention « Très fréquents » :

- **infections**

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organes des Affections cardiaques, avec la mention « Très rares » :

- **arrêt cardiaque**

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organes des Affections Cardiaques, avec la mention « Fréquence indéterminée » :

- **péricardite**

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la classe de système d'organes des Affections du système nerveux, avec la mention « Fréquence indéterminée » :

- **encéphalopathie hyperammonémique**

Le cas échéant, la description du/des effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit être modifiée sous la classe de système d'organes des Affections du système nerveux :

- leucoencéphalopathie y compris ataxie, syndrome cérébelleux aigu, dysarthrie, confusion, désorientation, myasthénie, aphasie, convulsions ou coma ~~chez les patients recevant des doses élevées de 5-FU et chez les patients atteints d'un déficit en DPD~~
- Rubrique 4.9

Toute référence au fait qu'il n'existe pas d'antidote doit être supprimée.

- Rubrique 5.2

Le paragraphe suivant doit être ajouté :

Le 5-fluorouracile est catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro-5-fluorouracile (FUH2), qui est bien moins toxique. La dihydropyrimidinase coupe le cycle pyrimidique pour produire de l'acide 5-fluoro-uréido-propionique (FUPA). Enfin, la β -uréido-propionase coupe le FUPA pour produire l' α -fluoro- β -alanine (FBAL) qui est éliminée dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitant la vitesse du processus. Un déficit en DPD peut entraîner une augmentation de la toxicité du 5-fluorouracile (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

N'utilisez jamais [nom du produit] :

- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Avertissements et précautions

Adresse-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser [nom du produit]

- **si vous savez que vous avez un déficit partiel de l'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**
- **si vous avez des problèmes cardiaques. Informez votre médecin si vous ressentez des douleurs dans la poitrine pendant le traitement.**

Déficit en DPD : le déficit en DPD est une condition médicale rare présente à la naissance, qui n'est généralement pas associée à des problèmes de santé sauf si vous recevez certains médicaments. Si vous avez un déficit en DPD non connu et que vous prenez du 5-fluorouracile, vous êtes exposé(e) à un risque plus élevé d'apparition précoce aiguë des formes sévères des effets indésirables décrits à la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Contactez immédiatement votre médecin si vous avez des inquiétudes à propos de tout effet indésirable ou si vous remarquez d'autres effets indésirables non mentionnés dans cette notice (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez les signes ou symptômes suivants : confusion, désorientation, ou autre altération de l'état mental d'apparition récente, difficultés avec l'équilibre ou la coordination, troubles visuels. Il pourrait s'agir de signes d'une encéphalopathie qui est susceptible d'évoluer vers un coma et le décès en l'absence de traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de l'un quelconque des effets suivants :

[...]

- douleurs dans la poitrine

- essoufflement

[...]

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- infections

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

[...]

- faible nombre de globules blancs accompagné de fièvre

[...]

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000

Très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

[...]

- arrêt cardiaque

[...]

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

[...]

- encéphalopathie hyperammonémique (dysfonctionnement cérébral causé par un taux élevé d'ammoniaque)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	03 novembre 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	02 janvier 2019