

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az 5-fluorouracilra (iv. alkalmazásban) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Mind a rendelkezésre álló dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD-) hiánnyal kapcsolatos adatokat, mind pedig az 5-fluorouracillal és annak prodrugjával, a kapecitabinnal kezelt betegek előzetes genotipizálásának előnyeit és korlátait megvitatták EU-s szinten 2017-ben (2017 júliusi PRAC jegyzőkönyv; [EMA/H/C/000316/II/0074](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/2017-july-prac-journal_en.pdf)). A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazásban) tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiba bele kell foglalni a DPD-hiányt és a DPYD gén genotipizálását az említett áttekintés következtetéseinek megfelelően.

Minden arra vonatkozó információt törölni kell az Alkalmazási előírás (SmPC) 4.9 pontjából, amely szerint nem létezik specifikus ellenszer, mivel ez nem lenne összhangban az áttekintett irodalmi adatokkal.

Továbbá az időközi kumulatív jelentések adatai, az irodalmi közlemények és a plauzibilis hatásmechanizmus azt mutatja, hogy feltételezhető összefüggés van az 5-fluorouracil-kezelés (iv. alkalmazásban) és a hyperammonaemiás encephalopathia között. A hyperammonaemiás encephalopathia klinikai prognózisa, valamint a leukoencephalopathia ismert kockázata nagyban függ az állapot korai felismerésétől és az azonnali kezeléstől; ezért egy általános figyelmeztetést kell beemelni a korai felismerés és kezelés biztosítása érdekében. A lehetséges mechanizmus, továbbá a vese- és májkárosodásban szenvedő betegek aránya a hyperammonaemiás encephalopathiás esetekben megerősíti, hogy ezek kockázati tényezők lehetnek ennek a nemkívánatos eseménynek. Ezt is jelezni kell a 4.4 pontban. A hyperammonaemiás encephalopathiát az SmPC 4.8 pontjában is fel kell sorolni. A leukoencephalopathia ismert kockázat a nagy dózisban 5-fluorouracilt kapó, illetve DPD-hiányban szenvedő betegek esetében. Bár a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, az irodalmi adatok alapján nem zárható ki, hogy 5-fluorouracil kisebb dózisának adásakor vagy DPD-hiányban nem szenvedő betegeknél is fennállhat ez a kockázat. A 4.8 pont meglévő szövegét értelemszerűen frissíteni kell.

A szívbetegségek előfordulása jelentős és ismert kockázat az 5-fluorouracil esetében. Figyelembe véve minden rendelkezésre álló információt, amely az 5-fluorouracillal kezelt betegek kardiotoxicitásával kapcsolatos, beleértve a legfrissebb európai társasági állásfoglalást és a frissített onkológiai iránymutatást, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy egy figyelmeztetésnek tükröznie kell ezt a 4.4 pontban a megfigyelt kardiotoxicitás típusára vonatkozóan, és fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a folyamatos infúziót kapó betegeknél ezek előfordulása gyakoribb. A kezelés alatt a szívfunkció monitorozására és súlyos kardiotoxicitás esetén a kezelés abbahagyására kell felhívni a figyelmet. A figyelmeztetésnek azt is tartalmaznia kell, hogy a kórelőzményben szereplő koszorúér-betegség a cardialis mellékhatások kockázati tényezője lehet. Ezért azoknál a betegeknél, akik mellkasi fájdalmat tapasztalnak a kezeléseik alatt, vagy kórelőzményükben szívbetegség szerepel, fokozott figyelemmel kell eljárni. Az 5-fluorouracil-kezelés ok-okozati összefüggést mutat szívmegállás és pericarditis esetekkel is. Ezeket mellékhatásként fel kell tüntetni a kísérőiratokban. Az irodalmi adatok és a spontán bejelentések alapján a PRAC álláspontja, hogy az 5-fluorouracil-kezelés és a pericarditis között oki összefüggés van. Ezeket a mellékhatásokat nem ismert gyakorisággal kell feltüntetni a kísérőiratokban.

Az 5-fluorouracil-kezelést követően szívmegállás, lázas neutropenia és fertőzések eseteit figyelték meg. Ezeket a mellékhatásokat bele kell foglalni minden 5-fluorouracilt (iv. alkalmazásban) tartalmazó gyógyszer kísérőirataiba.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az 5-fluorouracilra (iv. alkalmazásban) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazásban) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, 5-fluorouracilt (i.v. alkalmazásban) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

Az alábbi ellenjavallatot kell beilleszteni:

A dihidropirimidin-dehidrogenáz- (DPD) aktivitás teljes hiánya (lásd 4.4. pont)

- 4.4 pont

Az alábbi figyelmeztetéseket kell beilleszteni:

Kardiotoxicitás

A fluoropirimidin-kezelés kapcsán kardiotoxicitásról számoltak be, beleértve a myocardialis infarctust, anginát, arrythmiákat, myocarditist, cardiogen shockot, hirtelen halált és EKG-eltéréseket (beleértve a QT-megnyúlás nagyon ritka eseteit). Ezek a mellékhatások gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akik folyamatos 5-fluorouracil-infúziót kapnak a bólusz injekció helyett. A kórelőzményben szereplő koszorúér-betegség kockázati tényező lehet a szívvel kapcsolatos nemkívánatos hatások tekintetében. Ezért azoknál a betegeknél, akik mellkasi fájdalmat tapasztalnak a kezeléseik alatt, vagy kórelőzményükben szívbetegség szerepel, fokozott figyelemmel kell eljárni a kezelés során. A fluorouracil-kezelés alatt a szívfunkciót monitorozni kell. Súlyos kardiotoxicitás esetén azt le kell állítani.

[...]

Encephalopathia

Encephalopathia (beleértve a hyperammonaemiás encephalopathiát és a leukoencephalopathiát) eseteiről számoltak be 5-fluorouracil-kezeléssel összefüggésben a forgalomba hozatalt követően. Az encephalopathia jelei vagy tünetei a megváltozott mentális állapot, a confusio, a dezorientáció, a kóma vagy az ataxia. Ha egy betegnél bármelyik tünet jelentkezik, a kezelést fel kell függeszteni és azonnal ellenőrizni kell a szérum ammóniaszintjét. Magas ammóniaszint esetén ammóniaszintet csökkentő kezelést kell kezdeni.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek fluorouracil-kezelése esetén fokozott figyelemmel kell eljárni. Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek esetén megnőhet a hyperammonaemia és a hyperammonaemiás encephalopathia kialakulásának kockázata.

[...]

Dihidropirimidin- dehidrogenáz- (DPD) hiány

Az 5-fluorouracil-kezeléssel összefüggésben ritka, nem várt esetekben súlyos toxicitás (pl. stomatitis, diarrhoea, nyálkahártya-gyulladás, neutropenia, neurotoxicitás) alakult ki, amelyet a csökkent DPD-aktivitásnak tulajdonítottak.

A fluorouracil lebontásában részt vevő enzim, a DPD csökkent aktivitása vagy a DPD-aktivitás teljes hiánya esetén megnövekszik a fluorouracil által okozott súlyos, életet veszélyeztető, vagy halálos kimenetelű mellékhatások kockázata. Habár a DPD-hiányt nem lehet pontosan definiálni, mai ismereteink szerint az életet veszélyeztető vagy a halálos kimenetelű toxicitás kockázata azoknál a betegnél a legnagyobb, akinél bizonyos

homozigóta vagy heterozigóta mutációk találhatók a DPYD-génen (pl. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variáns), amelyek a DPD-enzim-aktivitás (laboratóriumi próba által meghatározott) teljes vagy majdnem teljes hiányát okozzák. Az 5-fluorouracil-kezelés ilyen betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 pont). A DPD-aktivitás teljes hiánya esetén a fluorouracilnak nincs bizonyítottan biztonságos dózisa.

Bizonyos heterozigóta DPYD-variánsok (beleértve a DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variánsokat) fennállása esetén megnövekszik a súlyos toxicitás kockázata a fluoropirimidinekkel való kezelés során.

A kaukázusi rasszba tartozó betegek esetében a heterozigóta DPYD*2A genotípus a DPYD-génben 1 %-os, a c.2846A>T 1.1 %-os, a c.1236G>A/HapB3 variáns 2.6-6.3 %-os, a c.1679T>G pedig 0,07-0,1 %-os gyakorisággal fordul elő. A súlyos toxicitás tekintetében megnövekedett kockázatú betegek azonosítása miatt javasolt ezeknek az alléloknak a genotipizálása. Nem kaukázusi rasszba tartozó betegek esetében korlátozott adat áll rendelkezésre ezeknek a DPYD-variánsoknak a gyakoriságát illetően. Nem kizárható, hogy más ritka variánsok is összefüggésben lehetnek a súlyos toxicitás megnövekedett kockázatával.

Részleges DPD-hiányban szenvedő (például a DPYD-gén heterozigóta mutációját hordozó) betegeket, ahol az 5-fluorouracil alkalmazásának előnye meghaladja annak kockázatát (alternatív, nem fluoropirimidin kemoterápiás protokoll lehetőségének figyelembevételével) rendkívüli figyelemmel és gyakori, a toxicitástól függő dózismódosítással kiegészített monitorozás mellett szabad csak kezelni. A súlyos toxicitás elkerülése céljából meg kell fontolni a kezdő dózis csökkentését ezeknél a betegeknél. Specifikus próbával meghatározva részleges DPD-aktivitásának bizonyuló betegek esetében nincsen elegendő adat a javasolt egyedi dózissra vonatkozólag. A DPYD*2A, c.1679T>G variáns esetében az enzimaktivitás nagyobb mértékű csökkenéséről számoltak be más variánsokhoz képest, ez a variánst tehát megnöveli a mellékhatások kockázatát. A csökkentett dózis következményei a hatásosságra vonatkozólag jelenleg nem tisztázottak. Ezért, ha nem alakul ki súlyos toxicitás, a dózis a beteg gondos ellenőrzése mellett növelhető.

A fenti allélok meghatározására vonatkozó negatív vizsgálati lelet esetében is számolni kell a súlyos mellékhatások kockázatával.

Mind a fel nem ismert DPD-hiánnyal, mind pedig a DPYD-variációkra vonatkozó negatív vizsgálati lelettel rendelkező, 5-fluorouracillal kezelt betegek esetében kialakulhat életveszélyes toxikus hatás az akut túlادagolás tüneteivel (lásd 4.9 pont). A kezelést azonnal abba kell hagyni 2-4-es súlyossági fokozatú akut toxicitás kialakulása esetén. A fellépő toxicitás kialakulásának, időtartamának és súlyosságának klinikai megítélésétől függően a kezelés végleges abbahagyását is meg kell fontolni.

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni a Vérbépzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer alá, „gyakori” gyakorisággal:

- lázás neutropenia

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni a Fertőző betegségek és parazitaferőzések szervrendszer alá, „nagyon gyakori” gyakorisággal:

- fertőzések

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni a Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szervrendszer alá, „nagyon ritka” gyakorisággal:

- **szívmegállás**

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni a Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szervrendszer alá, „ismeretlen” gyakorisággal:

- **pericarditis**

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer alá, „ismeretlen” gyakorisággal:

- **hyperammonaemiás encephalopathia**

Ha szükséges, az alábbi mellékhatás(ok) leírását módosítani kell az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszerénél:

- leukoencephalopathia, beleértve ataxia, akut cerebelláris szindróma, dysarthria, confusio, dezorientáció, myasthenia, aphasia, convulsio vagy kóma ~~azoknál a betegeknél, akik nagy dózisban kapják az 5-fluorouracilt és DPD-hiányban szenvednek~~

- 4.9 pont

Minden arra vonatkozó utalást, amely szerint nem létezik specifikus ellenszer, törölni kell.

- 5.2 pont

Az alábbi szöveget kell beilleszteni:

Az 5-fluorouracilt a dihidropirimidin-dehidrogenáz enzim (DPD) a kevésbé toxikus dihidro-5-fluorouracilra (FUH2) bontja le. A dihidropirimidináz által a pirimidingyűrű hasításával 5-fluoro-ureido-propionsav (FUPA) keletkezik. Végül a β -ureido-propionáz elbontja a FUPA-t és α -fluoro- β -alanin (FBAL) keletkezik, mely a vizelettel távozik. A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) aktivitása határozza meg a folyamat sebességét. A DPD-hiány fokozhatja az 5-fluorouracil toxicitását (lásd 4.3 és 4.4 pontok).

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók az X alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az X-et:

- **ha úgy tudja, hogy az Ön szervezetében nem működik megfelelően a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) nevű enzim**

- Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Az X alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- **ha úgy tudja, hogy az Ön szervezetében csak részben működik a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) nevű enzim.**
- **ha Önnek szívproblémái vannak. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés alatt bármilyen mellkasi fájdalmat tapasztal.**

DPD-hiány: A DPD nevű enzim hiánya ritka, veleszületett állapot, amely általában nem okoz egészségügyi problémát, kivéve ha Ön bizonyos gyógyszereket kap. Ha Ön fel nem ismert DPD-hiányban szenved és 5-fluorouracilt kap, megnő a kockázata annak, hogy a

4. pontban, a lehetséges mellékhatások között felsorolt mellékhatások hamar és súlyos formában jelentkeznek Önnél. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha kétségei merülnek fel bármely mellékhatással kapcsolatban, vagy a 4. pontban nem szereplő, egyéb mellékhatásokat tapasztal (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások). Azonnal beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi jeleket vagy tüneteket tapasztalja: zavartság, tájékozódási zavar vagy bármilyen más módon megváltozott mentális állapot, egyensúlyi vagy koordinációs nehézség, látászavarok. Ezek az agy érintettségének jelei lehetnek, ami kómához és halálhoz vezethet, ha nem kezelik.

4. Lehetséges mellékhatások

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát:

[...]

- mellkasi fájdalom

- légszomj

[...]

Nagyon gyakori: 10-ből több, mint 1 beteget érinthet

- fertőzések

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

[...]

- alacsony fehérvérsejtszám, lázzal kísérvé

[...]

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

Nagyon ritka: 10000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

[...]

- szívmegállás

[...]

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

[...]

- hiperammonémiás encefalopátia (emelkedett ammóniumszint által okozott agyi működési zavar)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. szeptember CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. november 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. január 2.