

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per 5-fluorouracile (somministrazione e.v.), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I dati disponibili sul deficit di DPD così come sui benefici e le limitazioni di una genotipizzazione iniziale in pazienti trattati con 5-fluorouracile e il suo profarmaco capecitabina sono state discusse a livello EU nel 2017 (minuta PRAC Luglio 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). Il PRAC ha considerato che le informazioni del prodotto di medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere aggiornate per includere le informazioni sul deficit di DPD e la genotipizzazione DPYD in linea con le conclusioni di questa revisione.

Le informazioni in merito al fatto che non esistono antidoti specifici devono essere rimosse dalla sezione 4.9 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), poiché ciò non sarebbe in linea con i dati di letteratura rivisti.

Inoltre, i dati dall'intervallo di reporting, i dati cumulativi, i report di letteratura e un plausibile meccanismo d'azione indicano che c'è una possibile associazione tra il trattamento a base di 5-Fluorouracile (somministrazione e.v.) e l'encefalopatia iperammoniemica. Le prognosi clinica di encefalopatia iperammoniemica così come il rischio noto di leucoencefalopatia dipendono altamente da una diagnosi precoce della condizione e da un trattamento immediato; pertanto è necessario aggiungere un avvertimento generale per garantire il riconoscimento e il trattamento precoci. Il possibile meccanismo e la proporzione di pazienti con danno renale o compromissione epatica tra i casi di encefalopatia iperammoniemica sostengono che questi possono essere fattori di rischio per questo evento avverso. Ciò dovrebbe riflettersi anche nella sezione 4.4. Anche l'encefalopatia iperammoniemica deve essere elencata nella sezione 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. La leucoencefalopatia è un rischio noto in pazienti che ricevono alte dosi di 5-FU e in pazienti con deficit di DPD. Mentre i dati sono limitati, le informazioni dalla letteratura non consentono di escludere che possa essere anche un rischio a dosi più basse o in pazienti senza deficit di DPD. La dicitura esistente nella sezione 4.8 deve essere aggiornata in accordo.

I disturbi cardiaci sono un importante rischio identificato del 5-fluorouracile. Considerando tutte le informazioni disponibili sulla cardi tossicità nei pazienti trattati con 5-fluorouracile, compreso il recente Position Paper della società europea e le linee guida oncologiche aggiornate, il PRAC ha ritenuto che un'avvertenza dovesse essere riportata nella sezione 4.4 per descrivere il tipo di cardi tossicità osservata e avvertire che sono più comuni in pazienti che ricevono infusione continua. Per sollecitare il monitoraggio della funzione cardiaca durante il trattamento e interrompere il trattamento in caso di grave cardi tossicità. L'avvertenza deve anche informare che un'anamnesi di malattia coronarica può essere un fattore di rischio per reazioni avverse a livello cardiaco. Pertanto, si deve prestare attenzione nel trattare pazienti che hanno manifestato dolore toracico durante i cicli di trattamento, o pazienti con una storia di malattia cardiaca. Dimostrare anche una relazione causale tra trattamento con 5-fluorouracile e casi di arresto cardiaco e pericardite. Queste devono essere incluse come reazioni avverse al farmaco nelle informazioni sul prodotto. Sulla base dei dati della letteratura e della segnalazione spontanea, il PRAC ha considerato che esiste un'associazione causale tra il trattamento con 5-fluorouracile e la pericardite. Queste reazioni avverse al farmaco devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto con la frequenza sconosciuta.

Sono stati identificati casi clinici di arresto cardiaco, neutropenia febbrile e infezioni dopo trattamento con 5-fluorouracile. Queste reazioni avverse al farmaco devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.).

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione /delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

La controindicazione deve essere aggiunta come segue:

- **In pazienti con completa assenza nota di attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (vedere paragrafo 4.4).**

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze devono essere aggiunte come segue:

Cardiotossicità

Cardiotossicità è stata associata con la terapia a base di fluoropirimidine, inclusi infarto miocardico, angina, aritmie, miocardite, shock cardiogeno, morte improvvisa e cambiamenti nell'elettrocardiogramma (inclusi casi molto rari di prolungamento del QT). Queste reazioni avverse sono molto comuni nei pazienti che ricevono infusione continua piuttosto che iniezione in bolo di 5-fluorouracile. Perciò si deve prestare attenzione nel trattare pazienti che riportano dolore toracico durante i cicli di trattamento, o pazienti con una storia di patologie cardiache. La funzione cardiaca deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con fluorouracile. In caso di cardiotossicità grave il trattamento deve essere interrotto.

[...]

Encefalopatia

Nelle fonti post-marketing sono stati riportati casi di encefalopatia (inclusi encefalopatia iperammoniemica, leucoencefalopatia) associati al trattamento con 5-fluorouracile. Segni o sintomi di encefalopatia sono alterazione dello stato mentale, confusione, disorientamento, coma o atassia. Se un paziente sviluppa qualcuno di questi sintomi interrompere il trattamento immediatamente e misurare subito i livelli di ammoniaca nel sangue. In caso di elevati livelli di ammoniaca nel sangue iniziare una terapia per abbassarli.

Deve essere prestata attenzione quando il fluorouracile viene somministrato a pazienti con danno renale e/o compromissione epatica. I pazienti con danno renale e/o compromissione epatica possono avere un aumentato rischio per l'encefalopatia iperammoniemica e iperammonia.

[...]

Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

Raramente, tossicità grave e inaspettata associata a 5-fluorouracile è stata attribuita a un deficit di attività DPD.

Pazienti con attività DPD bassa o assente, attività di un enzima coinvolto nella degradazione del fluorouracile, hanno un maggior rischio per reazioni avverse gravi, pericolose per la vita o fatali causate dal fluorouracile. Sebbene un deficit di DPD non può essere definito con precisione, è noto che pazienti con alcune mutazioni omozigoti o

mutazioni con alcuni componenti eterozigoti nel gene DPYD (ad es. variazioni DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3), che possono causare un'assenza completa o quasi completa dell'attività enzimatica DPD (come determinata dalla analisi di laboratorio), hanno un maggiore rischio di tossicità pericolosa per la vita o fatale e non devono essere trattati con 5-fluorouracile (vedere paragrafo 4.3). nessuna dose è stata dimostrata essere sicura per i pazienti con assenza completa di attività DPD.

Pazienti con alcune variazioni DPYD eterozigoti (incluse variazioni DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) hanno mostrato un aumentato rischio di tossicità grave quando trattati con fluoropirimidine.

La frequenza del genotipo eterozigote DPYD*2A nel gene DPYD nei pazienti caucasici è circa 1%, 1,1% per variazioni c.2846A>T, 2,6-6,3% per c.1236G>A/HapB3 e da 0,07 a 0,1% per c.1679T>G. La genotipizzazione di questi alleli è raccomandata per identificare i pazienti con maggior rischio per la tossicità grave. I dati sulla frequenza di queste variazioni DPYD in altre popolazioni escluse la caucasica è limitata. Non può essere escluso che altre rare variazioni possono essere associate anche all'aumentato rischio di tossicità grave.

Pazienti con deficit di DPD parziale (così come quelli con mutazioni eterozigoti nel gene DPYD) e dove i benefici del 5-fluorouracile sono considerati superare i rischi (tenendo in considerazione l'idoneità di un regime chemioterapeutico non-fluoropirimidinico alternativo), devono essere trattati con estrema cautela e deve essere condotto un frequente monitoraggio con l'aggiustamento della dose in accordo alla tossicità. In questi pazienti deve essere considerata una riduzione della dose iniziale per evitare tossicità grave. Ci sono dati insufficienti per raccomandare una dose specifica in pazienti con attività DPD parziale misurata con test specifico. È stato riportato che le varianti di DPYD*2A, c.1679T>G portano ad una maggiore riduzione dell'attività enzimatica rispetto ad altre varianti con un più alto rischio di effetti indesiderati. Le conseguenze di una dose ridotta sull'efficacia sono attualmente incerte. Pertanto, in assenza di tossicità grave, la dose potrebbe essere aumentata monitorando attentamente il paziente.

I pazienti che sono risultati negativi per gli alleli sopra menzionati possono ancora avere il rischio di eventi avversi gravi.

Nei pazienti con deficit di DPD non riconosciuto trattati con 5-fluorouracile e in quei pazienti che risultano negativi per specifiche variazioni DPYD, possono verificarsi tossicità potenzialmente pericolose per la vita che si manifestano come sovradosaggio acuto (vedere paragrafo 4.9). In caso di tossicità acuta di grado 2-4, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. La sospensione permanente deve essere considerata sulla base della valutazione clinica dell'insorgenza, della durata e della gravità delle tossicità osservate.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema emolinfopoietico con frequenza comune:

- **neutropenia febbrile**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Infezioni e infestazioni con frequenza molto comune:

- **arresto cardiaco**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie cardiache con frequenza non nota:

- **pericardite**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso con frequenza non nota:

- **encefalopatia iperammoniemica**

se applicabile, la descrizione delle seguenti reazioni avverse deve essere cambiata sotto nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso:

- Sintomi di leucoencefalopatia tra cui atassia, sindrome cerebellare acuta, disartria, confusione, disorientamento, miastenia, afasia, convulsione o coma ~~in pazienti che ricevono dosi elevate di fluorouracile e nei pazienti con carenza di diidropirimidina deidrogenasi,~~
- Paragrafo 4.9

Ogni riferimento al fatto che non esistono antidoti deve essere eliminato.

- Paragrafo 5.2

Aggiungere quanto segue:

Il 5-fluorouracile viene catabolizzato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nel diidro-5-fluorouracile (FUH2) molto meno tossico. La diidropirimidinasi scinde l'anello pirimidinico per produrre acido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Infine, la β -ureido-propionasi scinde la FUPA in α -fluoro- β -alanina (FBAL) che viene eliminata nelle urine. L'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è la fase di limitazione della velocità. La carenza di DPD può causare un aumento della tossicità del 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare Fluorouracile AHCL

Non usi Fluorouracile AHCL

- **se sa di non avere alcuna attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)**

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Fluorouracile AHCL.

- **se sa di avere una carenza parziale nell'attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)**
- **se ha problemi al cuore. Informi il medico se avverte dolore al petto durante il trattamento.**

Deficit di DPD: il deficit di DPD è una condizione rara presente alla nascita che non è solitamente associata a problemi di salute a meno che non si ricevano determinati farmaci. Se ha una carenza di DPD non riconosciuta e assume 5-fluorouracile, ha un aumentato rischio di esordio precoce acuto delle forme gravi degli effetti indesiderati elencati al paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati. Contatti immediatamente il medico se è preoccupato per uno qualsiasi degli effetti indesiderati o se nota altri effetti indesiderati non elencati nel foglietto illustrativo (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

Contatti immediatamente lo specialista se manifesta i seguenti segni o sintomi: nuova insorgenza di confusione, disorientamento o stato mentale alterato in altro modo.

difficoltà nell'equilibrio o nella coordinazione, disturbi visivi. Questi potrebbero essere segni di encefalopatia che può portare al coma e alla morte, se non trattata.

4. Possibili effetti indesiderati

Se uno qualsiasi dei seguenti accade, informi immediatamente il medico:

[...]

- **dolore al torace**

- **respiro corto**

[...]

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- **infezioni**

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

[...]

- **livelli bassi di globuli bianchi accompagnati da febbre**

[...]

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

Raro: può interessare fino a 1 persona su 1.000

Molto raro: può interessare fino a 1 persona su 10.000

[...]

- **arresto cardiaco**

[...]

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

[...]

- **encefalopatia iperammoniemica (disfunzione del cervello causata da alti livelli di ammoniaca)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/11/2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2019