

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor 5-fluorouracil (i.v. toepassing), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In 2017 zijn op EU-niveau (PRAC notulen juli 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074) de beschikbare gegevens besproken over DPD-deficiëntie en de voordelen en beperkingen van genotypering vooraf bij patiënten die met 5-fluorouracil en de prodrug ervan, capecitabine, worden behandeld. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v. toepassing) bevatten moet worden bijgewerkt met informatie over DPD-deficiëntie en DPYD-genotypering, overeenkomstig de conclusies van deze evaluatie.

Informatie dat er geen specifiek antidotum bestaat, moet worden verwijderd uit rubriek 4.9 in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC), aangezien die niet overeenkomt met de herziene gegevens uit de literatuur.

Bovendien duiden gegevens uit de referentieperiode, cumulatieve gegevens, literatuurmeldingen en een aannemelijk werkingsmechanisme op een mogelijk verband tussen de behandeling met 5-fluorouracil (i.v. toepassing) en hyperammoniëmisches encefalopathie. De klinische prognose van hyperammoniëmisches encefalopathie en het bekende risico op leuko-encefalopathie is sterk afhankelijk van een vroege diagnose van de aandoening en de prompte behandeling ervan; daarom moet er een algemene waarschuwing worden toegevoegd om vroege herkenning en behandeling van deze aandoening te garanderen. Het mogelijke werkingsmechanisme en het percentage patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen onder de gevallen van hyperammoniëmisches encefalopathie onderschrijven het feit dat dit risicofactoren kunnen zijn voor deze bijwerking. Dit moet ook naar voren komen in rubriek 4.4. Hyperammoniëmisches encefalopathie moet ook worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC. Leuko-encefalopathie is een bekend risico bij patiënten die hoge doses 5-FU krijgen en bij patiënten met DPD-deficiëntie. Hoewel de gegevens beperkt zijn, kan met de informatie uit de literatuur niet worden uitgesloten dat dit ook een risico is bij lagere doses of bij patiënten zonder DPD-deficiëntie. De bestaande tekst in rubriek 4.8 moet dienovereenkomstig worden bijgewerkt.

Hartaandoeningen zijn een belangrijk geïdentificeerd risico van 5-fluorouracil. Afgaande op alle beschikbare informatie over cardiotoxiciteit bij patiënten die met 5-fluorouracil worden behandeld, inclusief een recent position paper van de Europese Sociëteit en de bijgewerkte oncologische richtlijnen, heeft het PRAC geconcludeerd dat er een waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4 om de aard van de geobserveerde cardiotoxiciteit te omschrijven en te waarschuwen dat dit vaker voorkomt bij patiënten die een continu infuus krijgen, teneinde aan te dringen op bewaking van de hartfunctie tijdens de behandeling en de behandeling stop te zetten als er ernstige cardiotoxiciteit optreedt. In de waarschuwing moet ook worden vermeld dat een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten een risicofactor kan zijn voor cardiale bijwerkingen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het behandelen van patiënten die tijdens de behandelingskuren pijn op de borst kregen of van patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten. Ook moet op een causaal verband worden gewezen tussen de behandeling met 5-fluorouracil en gevallen van hartstilstand en pericarditis. Deze informatie moet worden opgenomen onder de bijwerkingen in de productinformatie. Op basis van gegevens uit de literatuur en spontane meldingen heeft het PRAC geconcludeerd dat er een causaal verband is tussen de behandeling met 5-fluorouracil en pericarditis. Deze bijwerkingen moeten worden opgenomen in de productinformatie met de frequentie 'niet bekend'.

Er zijn gevallen geïdentificeerd van hartstilstand, febriele neutropenie en infecties na de behandeling met 5-fluorouracil. Deze bijwerkingen moeten worden opgenomen in de productinformatie van geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v. toepassing) bevatten.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor 5-fluorouracil (i.v. toepassing) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) 5-fluorouracil (i.v. toepassing) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die 5-fluorouracil (i.v. toepassing) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

De volgende contra-indicatie moet worden opgenomen:

- Bij patiënten met bekende totale afwezigheid van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-activiteit (zie rubriek 4.4)

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwingen moeten worden opgenomen:

Cardiotoxiciteit

De behandeling met fluoropyrimidine is in verband gebracht met cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, aritmieën, myocarditis, cardiogene shock, plotselinge dood en ECG-veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij patiënten die 5-fluorouracil als continu infuus krijgen dan bij patiënten die een bolusinjectie krijgen. Een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte kan een risicofactor zijn voor cardiale bijwerkingen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het behandelen van patiënten die tijdens de behandelingskuren pijn op de borst kregen of van patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten. Tijdens de behandeling met fluorouracil moet de hartfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Bij ernstige cardiotoxiciteit moet de behandeling worden stopgezet.

[...]

Encefalopathie

Uit postmarketing-gegevensbronnen zijn in verband met de behandeling met 5-fluorouracil gevallen bekend van encefalopathieën (waaronder hyperammoniëmisches encefalopathie en leuko-encefalopathie). Tekenen of symptomen van encefalopathie zijn veranderde mentale toestand, verwardheid, disoriëntatie, coma of ataxie. Als een patiënt een of meerdere van deze symptomen krijgt, moet de behandeling worden gestaakt en onmiddellijk de serum-ammoniakconcentratie worden getest. Als de ammoniakconcentratie verhoogd is, moet een ammoniakverlagende behandeling worden ingesteld.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van fluorouracil aan patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen. Patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen kunnen een verhoogd risico hebben op hyperammoniëmie en hyperammoniëmisches encefalopathie.

[...]

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie

In zeldzame gevallen kwam in verband met de behandeling met 5-fluorouracil onverwachte, ernstige toxiciteit voor (bijv. stomatitis, diarree, ontsteking van de slijmvliezen, neutropenie en neurotoxiciteit), die kon worden toegeschreven aan een deficiëntie in de DPD-activiteit.

Patiënten met lage of afwezige DPD-activiteit, een enzym dat betrokken is bij de afbraak van fluorouracil, lopen een verhoogd risico op ernstige, levensbedreigende of fatale bijwerkingen van fluorouracil. Hoewel DPD-deficiëntie niet precies kan worden gedefinieerd, is bekend dat patiënten met bepaalde homozygote of bepaalde combinaties van heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijv. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 varianten), die totale of bijna-totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit kunnen veroorzaken (vastgesteld aan de hand van laboratoriumtests),

het hoogste risico hebben op levensbedreigende of fatale toxiciteit en niet mogen worden behandeld met 5-fluorouracil (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met totale afwezigheid van DPD-activiteit is geen enkele dosis veilig bevonden.

Het is aangetoond dat patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 varianten) die met fluoropyrimidines worden behandeld, een verhoogd risico hebben op ernstige toxiciteit.

Onder Kaukasische patiënten is de frequentie van het heterozygote DPYD*2A genotype in het DPYD-gen ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3 varianten en 0,07-0,1% voor c.1679T>G. Genotypering voor deze allelen wordt aanbevolen om patiënten met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit te identificeren. De gegevens over de frequentie van deze DPYD-varianten onder andere populaties dan de Kaukasische zijn beperkt. De mogelijkheid dat er andere, zeldzame varianten zijn die in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit, kan niet worden uitgesloten.

Patiënten met partiële DPD-deficiëntie (zoals heterozygote mutaties in het DPYD-gen) moeten met extreme voorzichtigheid worden behandeld, en alleen als de voordelen van de behandeling met 5-fluorouracil opwegen tegen de risico's (rekening houdend met de geschiktheid van andere chemotherapeutica zonder fluoropyrimidine) en onder frequente controle, waarbij op geleide van de toxiciteit dosisaanpassingen moeten worden gedaan. Om ernstige toxiciteit te voorkomen, kan bij deze patiënten een verlaging van de startdosis worden overwogen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen over een specifieke dosis bij patiënten met door specifieke tests vastgestelde partiële DPD-activiteit. Er zijn meldingen dat de DPYD*2A c.1679T>G varianten tot een sterkere vermindering van de enzymactiviteit en een verhoogd risico op bijwerkingen leiden dan andere varianten. Het is op dit moment niet bekend wat de gevolgen van dosisvermindering op de werkzaamheid zijn. Als ernstige toxiciteit uitblijft, mag de dosis daarom onder zorgvuldige bewaking van de patiënt worden verhoogd.

Bij patiënten met een negatieve testuitslag voor de bovengenoemde allelen kan nog altijd het risico op ernstige bijwerkingen bestaan.

Bij patiënten met niet-onderkende DPD-deficiëntie die met 5-fluorouracil worden behandeld en bij patiënten die negatief testen voor specifieke DPYD-varianten, kunnen levensbedreigende toxiciteiten optreden die zich manifesteren als een acute overdosis (zie rubriek 4.9). Als acute toxiciteit graad 2-4 optreedt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Op basis van de klinische evaluatie van de start, duur en ernst van de waargenomen toxiciteiten moet worden overwogen om de behandeling permanent te staken.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Bloed- en lymfestelselaandoeningen, frequentie 'vaak':

- **febriële neutropenie**

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen, frequentie 'zeer vaak':

- **infecties**

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen, frequentie 'zeer zelden':

- **hartstilstand**

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen, frequentie 'niet bekend':

- **pericarditis**

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen, frequentie 'niet bekend':

- **hyperammoniemische encefalopathie**

Indien van toepassing moet de beschrijving van de volgende bijwerking(en) worden aangepast onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen:

- Symptomen van leuko-encefalopathie waaronder ataxie, acuut cerebellair syndroom, dysartrie, verwarring, desoriëntatie, myasthenie, afasie, convulsies of coma bij patiënten die hoge doseringen fluorouracil toegediend krijgen en bij patiënten met deficiëntie van dihydropyrimidine dehydrogenase
- Rubriek 4.9

Verwijzingen naar het feit dat er geen antidotum bestaat, moeten worden verwijderd.

- Rubriek 5.2

De volgende tekst moet worden toegevoegd:

5-fluorouracil wordt door het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) afgebroken tot het veel minder toxische dihydro-5-fluorouracil (FUH2). De pyrimidinering wordt door dihydropyrimidinase in 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) gesplitst. Ten slotte wordt FUPA door β -ureido-propionase in α -fluoro- β -alanine (FBAL) gesplitst, dat via de urine wordt uitgescheiden. De dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-activiteit is de snelheidsbeperkende stap. DPD-deficiëntie kan leiden tot verhoogde toxiciteit van 5-fluorouracil (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U weet dat bij u het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) niet actief is**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

- **als u weet dat bij u het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) slechts gedeeltelijk actief is**
- **als u problemen heeft met uw hart. Vertel het uw arts als u tijdens de behandeling last krijgt van pijn op de borst.**

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie (het enzym DPD is niet of slechts gedeeltelijk actief) is een zeldzame aangeboren aandoening die normaal niet tot problemen met uw gezondheid leidt, tenzij u bepaalde geneesmiddelen krijgt. Als u DPD-deficiëntie heeft die nog niet bij u is vastgesteld en u dit middel gebruikt, is het risico groter dan u acuut ernstige vormen van de bijwerkingen krijgt die in rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen' staan. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zich zorgen maakt om een van de bijwerkingen of als u bijwerkingen krijgt die niet in deze bijsluiter staan (zie rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen').

Neem onmiddellijk contact op met uw medische zorgverlener als u last krijgt van de volgende tekenen of verschijnselen: optreden van verwardheid, desoriëntatie of een andere verandering in uw mentale toestand, problemen met uw evenwicht of coördinatie, stoornissen in uw zicht. Dit kunnen tekenen zijn van een hersenaandoening (encefalopathie), wat kan leiden tot coma en de dood als het niet wordt behandeld.

4. Mogelijke bijwerkingen

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen:

[...]

- pijn op de borst
- kortademigheid

[...]

Zeer vaak: kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

- infecties

Vaak: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

[...]

- een laag aantal witte bloedcellen, samen met koorts

[...]

Soms: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen

Zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen

Zeer zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen

[...]

- hartstilstand

[...]

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

[...]

- hyperammoniëmische encefalopathie (hersenaandoening veroorzaakt door te veel ammoniak in het bloed)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 november 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 januari 2019