

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for 5-fluorouracil (i.v. administrering) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Tilgjengelige data vedrørende DPD-mangel samt fordeler og begrensninger med foregående genotyping hos pasienter behandlet med 5-fluorouracil og dets prodrug kapecitabin, ble diskutert på EU-nivå i 2017 (PRAC-protokoller juli 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). PRAC anså at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v. administrering) skal oppdateres for å inkludere informasjon om DPD-mangel og DPYD-genotyping i samsvar med konklusjonene i denne gjennomgangen.

All informasjon om at det ikke finnes et spesifikt antidot skal fjernes fra pkt. 4.9 i preparatomtalen, da det ikke vil være i samsvar med gjennomgåtte data i litteraturen.

I tillegg indikerer data fra rapporteringsintervallet, kumulative data, litteraturreporter og en plausibel virkningsmekanisme at det er en mulig forbindelse mellom behandling med 5-fluorouracil (i.v. administrering) og hyperammonemisk encefalopati. Den kliniske prognosen ved hyperammonemisk encefalopati samt den kjente risikoen for leukoencefalopati avhenger sterkt av tidlig diagnostisering av tilstanden og umiddelbar behandling. En generell advarsel skal derfor tilføyes for å sørge for tidlig identifisering og behandling. Den mulige mekanismen og andelen pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon blant tilfeller med hyperammonemisk encefalopati understøtter at dette kan være risikofaktorer for denne bivirkningen. Dette skal også reflekteres i pkt. 4.4. Hyperammonemisk encefalopati skal også oppføres i pkt. 4.8 i preparatomtalen. Leukoencefalopati er en kjent risiko hos pasienter som får høye doser med 5-FU og hos pasienter med DPD-mangel. Selv om dataene er begrenset, gir ikke informasjonen fra litteraturen mulighet til å utelukke at det også kan være en risiko ved lavere doser eller hos pasienter uten DPD-mangel. Det eksisterende ordvalget i pkt. 4.8 skal oppdateres tilsvarende.

Hjertesykdommer er en viktig identifisert risiko med 5-fluorouracil. Tatt i betraktning all tilgjengelig informasjon om kardiotoxisitet hos pasienter behandlet med 5-fluorouracil, inkludert nylig europeisk vedtaksrapport og oppdaterte onkologiske retningslinjer, anså PRAC at en advarsel skulle inngå i 4.4 for å beskrive typen kardiotoxisitet som ble observert og advare om at disse er vanligere hos pasienter som får kontinuerlig infusjon. Dette foranlediger til overvåking av hjertefunksjonen under behandling og seponering av behandlingen ved alvorlig kardiotoxisitet. Advarselen skal også informere om at en anamnese med koronarsykdom kan være en risikofaktor for kardiale bivirkninger. Man må derfor være forsiktig ved behandling av pasienter som har opplevd brystmerter under behandlingsregimer eller pasienter med tidligere hjertesykdom. Viser også et kausalt forhold mellom behandling med 5-fluorouracil og tilfeller med hjertestans og perikarditt. Disse skal inkluderes som bivirkninger i produktinformasjonen. Basert på data fra litteraturen og spontan rapportering, anså PRAC at det er et kausalt forhold mellom behandling med 5-fluorouracil og perikarditt. Disse bivirkningene skal inkluderes i produktinformasjonen med frekvensen Ikke kjent.

Kasuistikker med hjertestans, febril nøytropeni og infeksjoner etter behandling med 5-fluorouracil er identifisert. Disse bivirkningene skal inkluderes i produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v. administrering).

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for 5 fluorouracil (i.v. administrering) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder 5 fluorouracil (i.v. administrering) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder 5 fluorouracil (i.v. administrering) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

#### Preparatomtale

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal legges til som følger:

- Hos pasienter med kjent fullstendig fravær av dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktivitet (se pkt. 4.4)

- Pkt. 4.4

Advarsler skal legges til som følger:

#### Kardiotoksisitet

Fluoropyrimidinbehandling har vært assosiert med kardiotoksisitet, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, myokarditt, kardiogent sjokk, plutselig død og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller med QT-forlengelse). Disse bivirkningene er vanligere hos pasienter som får kontinuerlig infusjon med 5-fluorouracil enn hos de som får bolusinjeksjon. En anamnese med koronarsykdom kan være en risikofaktor for kardiale bivirkninger. Forsikighet skal derfor utvises ved behandling av pasienter som har opplevd brystmerter under behandlingsregimer, eller pasienter med tidligere hjertesykdom. Hjerterfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandling med fluorouracil. Ved alvorlig kardiotoksisitet skal behandlingen seponeres.

[...]

#### Encefalopati

Tilfeller med encefalopati (inkludert hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati) forbundet med 5-fluorouracilbehandling er rapportert etter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er endret sinnstilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en pasient utvikler noen av disse symptomene, må man avbryte behandlingen og teste ammoniakknivåene i serum umiddelbart. Ved forhøyede ammoniakknivåer i serum skal ammoniakksenkende behandling igangsettes.

Forsiktighet må utvises ved administrering av fluorouracil til pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon kan ha forhøyet risiko for hyperammonemi og hyperammonemisk encefalopati.

[...]

#### Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-mangel

Sjeldne tilfeller av uventet, alvorlig toksisitet (f.eks. stomatitt, diaré, slimhinnebetennelse, nøytropeni og nevrotoksisitet) forbundet med 5-fluorouracil har vært antatt å skyldes mangel på DPD-aktivitet.

Pasienter med lav eller manglende aktivitet av DPD, et enzym som inngår i nedbrytning av fluorouracil, har forhøyet risiko for alvorlige, livstruende eller fatale bivirkninger forårsaket av fluorouracil. Selv om DPD-mangel ikke kan defineres nøyaktig, er det påvist at pasienter med enkelte homozygote eller sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD-genloket (f.eks. variantene DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3), som kan forårsake fullstendig eller nesten fullstendig fravær av

DPD-enzymaktivitet (fastslått av laboratorieanalyser), har høyest risiko for livstruende eller fatal toksisitet, og disse pasientene skal ikke behandles med 5-fluorouracil (se pkt. 4.3). Ingen dose er påvist å være sikker for pasienter med fullstendig fraværende DPD-aktivitet.

Pasienter med enkelte heterozygote DPYD-varianter (inkludert variantene DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) er vist å ha forhøyet risiko for alvorlig toksisitet når de behandles med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygote DPYD\*2A-genotypen i DPYD-genet hos kaukasiske pasienter 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. Genotyping for disse allelene er anbefalt for å identifisere pasienter med økt risiko for alvorlig toksisitet. Det foreligger begrenset mengde data på frekvensen av disse DPYD-varianter i andre populasjoner enn kaukasiske. Det kan ikke utelukkes at andre sjeldne varianter også kan være forbundet med økt risiko for alvorlig toksisitet.

Pasienter med delvis DPD-mangel (for eksempel de med heterozygote mutasjoner i DPYD-genet) og der fordelene med 5-fluorouracil anses å overgå risikoene (tatt i betraktning egnetheten av et alternativt kjemoterapiregime uten fluoropyrimidin), må behandles med ekstrem forsiktighet, og hyppig overvåking med dosejustering i samsvar med toksisiteten skal utføres. En reduksjon av startdosen hos disse pasientene kan vurderes for å unngå alvorlig toksisitet. Data er utilstrekkelige til å anbefale en spesifikk dose hos pasienter med delvis DPD-aktivitet, målt med en spesifikk test. Det er rapportert at DPYD\*2A, c.1679T>G-varianter medfører større reduksjon av enzymaktivitet sammenlignet med andre varianter med høyere risiko for bivirkninger. Konsekvensene av en redusert dose på effekten er foreløpig usikker. Ved fravær av alvorlig toksisitet bør derfor dosen økes mens pasienten overvåkes nøye.

Pasienter som tester negativt for allelene ovenfor kan fremdeles ha en risiko for alvorlige bivirkninger.

Hos pasienter med uidentifisert DPD-mangel behandlet med 5-fluorouracil samt hos pasienter som tester negativt for spesifikke DPYD-variasjoner, kan det oppstå livstruende toksisiteter som manifesteres som akutt overdosering (se pkt. 4.9). Ved akutt toksisitet av grad 2–4 må behandlingen seponeres umiddelbart. Permanent seponering bør vurderes basert på klinisk evaluering av debut, varighet og alvorlighetsgrad av de observerte toksisitetene.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organsystemet Sykdommer i blod og lymfatiske organer med frekvensen Vanlige:

- **febril nøytropeni**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organsystemet Infeksiøse og parasittære sykdommer med frekvensen Svært vanlige:

- **infeksjoner**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organsystemet Hjertesykdommer med frekvensen Svært sjeldne:

- **hjertestans**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organsystemet Hjertesykdommer med frekvensen Ikke kjent:

- **perikarditt**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organsystemet Nevrologiske sykdommer med frekvensen Ikke kjent:

- **hyperammonemisk encefalopati**

Hvis relevant, skal beskrivelsen av følgende bivirkning(er) endres under organsystemet Nevrologiske sykdommer:

- leukoencefalopati, inkludert ataksi, akutt cerebellart syndrom, dysartri, forvirring, desorientering, myasteni, afasi, kramper eller koma ~~hos pasienter som får høye doser med 5-FU og hos pasienter med DPD-mangel~~
- Pkt. 4.9

Alle referanser til at det ikke finnes antidoter, skal slettes.

- Pkt. 5.2

Følgende tekst skal legges til:

**5-fluorouracil kataboliseres av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det langt mindre giftige dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen for å produsere 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Til slutt spalter  $\beta$ -ureido-propionase FUPA til  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL), som fjernes i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-aktivitet er det hastighetsbegrensende trinnet. Fravær av DPD kan føre til økt toksisitet av 5-fluorouracil (se pkt. 4.3 og 4.4).**

## **Pakningsvedlegg**

2. Hva du må vite før du bruker Fluorouracil

Bruk ikke Fluorouracil:

**- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Fluorouracil

- **hvis du vet at du har en delvis fraværende aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)**
- **hvis du har problemer med hjertet. Fortell legen hvis du opplever brystmerter under behandlingen.**

**DPD-mangel: DPD-mangel er en sjelden, medfødt tilstand som normalt ikke er forbundet med helseproblemer med mindre du får enkelte legemidler. Hvis du har en uidentifisert DPD-mangel og får 5-fluorouracil, har du høyere risiko for akutt, tidlig start av alvorlige former av bivirkningene angitt under avsnitt 4 Mulige bivirkninger. Kontakt legen din umiddelbart hvis du er bekymret over noen av bivirkningene eller hvis du opplever andre bivirkninger som ikke er oppført i pakningsvedlegget (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).**

**Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever følgende tegn eller symptomer: nye symptomer med forvirring, desorientering eller annen endret sinnstilstand, balanse- eller koordinasjonsvansker, synsforstyrrelser. Dette kan være tegn på encefalopati, som kan føre til koma og dødsfall hvis det ikke behandles.**

#### 4. Mulige bivirkninger

Hvis noe av det følgende skjer, må du informere legen din umiddelbart:

[...]

##### **- brystmerter**

##### **- kortpustethet**

[...]

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

##### **- infeksjoner**

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

[...]

##### **- lavt antall hvite blodceller ledsaget av feber**

[...]

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

Svært sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

[...]

##### **- hjertestans**

[...]

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

[...]

##### **- hyperammonemisk encefalopati (hjernedysfunksjon forårsaket av forhøyet ammoniakk)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

|                                                                                 |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Godkjennelse av CMDh-vedtak:                                                    | September 2018 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 03/11/2018               |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 02/01/2019               |