

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylnie), wnioski naukowe są następujące:

Dostępne dane na temat niedoboru DPD, a także korzyści i ograniczeń związanych z wstępnym genotypowaniem u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem i jego prolekiem, kapecytabiną, zostały omówione na szczepku UE w 2017 r. ([PRAC minutes July 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074](#)). Komitet PRAC uznał, że informacje na temat produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylnie) należy zaktualizować w celu uwzględnienia informacji dotyczących niedoboru DPD i genotypowania DPYD zgodnie z wnioskami z tego przeglądu.

Wszelkie informacje o tym, że nie ma swoistego antidotum należy usunąć z punktu 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), ponieważ nie jest to zgodne z danymi literaturowymi.

Ponadto dane z przedziału czasowego objętego sprawozdaniem, dane skumulowane, sprawozdania z piśmiennictwa naukowego i prawdopodobny mechanizm działania wskazują, że możliwy jest związek między leczeniem 5-fluorouracylem (podanie dożylnie) a encefalopatią hiperamonemiczną. Rokowanie kliniczne w przypadku encefalopatii hiperamonemicznej, jak również znane ryzyko leukoencefalopatii, w dużym stopniu zależą od wczesnego rozpoznania i natychmiastowego leczenia. W związku z tym należy dodać ogólne ostrzeżenie w celu zapewnienia wczesnego rozpoznania i leczenia. Możliwy mechanizm i odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wśród przypadków encefalopatii hiperamonemicznej potwierdzają, że mogą one stanowić czynniki ryzyka tego działania niepożądanego. Należy to również uwzględnić w punkcie 4.4 ChPL. Encefalopatię hiperamonemiczną należy również wymienić w punkcie 4.8 ChPL. Leukoencefalopatia jest znanym zagrożeniem u pacjentów otrzymujących duże dawki 5-FU oraz u pacjentów z niedoborem DPD. Chociaż dane są ograniczone, informacje z piśmiennictwa naukowego nie pozwalają wykluczyć ryzyka również po mniejszych dawkach lub u pacjentów bez niedoboru DPD. Informacje zawarte obecnie w punkcie 4.8 należy odpowiednio zaktualizować.

Zaburzenia serca są ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem 5-fluorouracylu. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje dotyczące działania kardi toksycznego u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, w tym niedawno opublikowane stanowisko Towarzystwa Europejskiego i zaktualizowane wytyczne onkologiczne, komitet PRAC uznał, że w punkcie 4.4 należy zamieścić ostrzeżenie opisujące rodzaj zaobserwowanej kardi toksyczności oraz wskazujące, że występuje ona częściej u pacjentów otrzymujących lek w ciągłej infuzji, z zaleceniem monitorowania czynności serca podczas leczenia oraz przerwania leczenia w przypadku wystąpienia ciężkiej kardi toksyczności. W ostrzeżeniu należy również poinformować, że występująca w wywiadzie choroba niedokrwienna serca może być czynnikiem ryzyka działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej lub u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Należy również wykazać związek przyczynowy między leczeniem 5-fluorouracylem a przypadkami nagłego zatrzymania krążenia i zapalenia osierdza. Należy je uwzględnić jako działania niepożądane leku w drukach informacyjnych. Na podstawie danych z piśmiennictwa i spontanicznych zgłoszeń, komitet PRAC uznał, że występuje związek przyczynowy między leczeniem 5-fluorouracylem a zapaleniem osierdza. To działanie niepożądane o nieznanym częstości występowania należy uwzględnić w drukach informacyjnych.

Zgłaszano przypadki nagłego zatrzymania krążenia, gorączki neutropenicznej i zakażeń po leczeniu 5-fluorouracylem. Te działania niepożądane leku należy zamieścić w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylnie).

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylne) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające fluorouracyl (podanie dożylne) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych.

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Przeciwwskazanie należy dodać w następujący sposób:

- **U pacjentów z całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) (patrz punkt 4.4)**

- Punkt 4.4

Ostrzeżenia należy dodać w następujący sposób:

Kardiotoksyczność

Przypadki działania kardiotoksycznego miały związek z leczeniem fluoropirymidynami i obejmowały: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, nagłą śmierć i zmiany w elektrokardiogramie (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracylu w ciągłej infuzji zamiast w szybkim wstrzyknięciu (bolus). Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie może być czynnikiem ryzyka działań niepożądanych dotyczących serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których podczas leczenia wystąpił ból w klatce piersiowej oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Podczas leczenia fluorouracylem należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności, leczenie należy przerwać.

[...]

Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii) związanej z leczeniem 5-fluorouracylem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. Jeśli stwierdzi się jego podwyższoną wartość, należy rozpocząć leczenie zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy.

Należy zachować ostrożność podając fluorouracyl pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby ryzyko hiperamonemii i encefalopatii hiperamonemicznej może być zwiększone.

[...]

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD)

Nieoczekiwane, ciężkie objawy toksyczności (np. zapalenie jamy ustnej, biegunka, zapalenie błony śluzowej, neutropenia i neurotoksyczność) związane z 5-fluorouracylem rzadko przypisywano niedoborowi aktywności DPD.

U pacjentów z małą lub zerową aktywnością DPD, enzymu biorącego udział w rozpadzie fluorouracylu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych wywołanych przez fluorouracyl. Chociaż niedoboru DPD nie można

dokładnie zdefiniować, wiadomo, że u pacjentów ze szczególnymi homozygotycznymi lub szczególnymi złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w locus genu DPYD (np. DPYD*2A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A / warianty HapB3), mogąymi powodować całkowity lub prawie całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD (jak ustalono na podstawie testów laboratoryjnych), występuje największe ryzyko zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie należy ich leczyć 5-fluorouracyłem (patrz punkt 4.3). Nie wykazano bezpieczeństwa żadnej wielkości dawki u pacjentów z całkowitym brakiem aktywności DPD.

Wykazano, że u pacjentów z niektórymi heterozygotycznymi wariantami DPYD (w tym warianty DPYD*2A, c.1679T> G, c.2846A> T i c.1236G> A / HapB3) ryzyko ciężkiej toksyczności po leczeniu fluoropirymidynami jest zwiększone.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu DPYD*2A w genie DPYD u pacjentów rasy białej wynosi około 1%; 1,1 % dla c.2846A> T; 2,6-6,3 % dla wariantów c.1236G> A / HapB3 i 0,07 do 0,1 % dla c.1679T> G. Genotypowanie tych alleli jest zalecane w celu identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku ciężkiej toksyczności. Dane dotyczące częstości tych wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Nie można wykluczyć, że inne rzadkie warianty mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej toksyczności.

Pacjentów z częściowym niedoborem DPD (np. z mutacjami heterozygotycznymi w genie DPYD), gdy korzyści wynikające z zastosowania 5-fluorouracylu przewyższają ryzyko (biorąc pod uwagę przydatność alternatywnego schematu chemioterapii bez fluoropirymidyn), należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności oraz często kontrolować i modyfikować dawkę w zależności od toksyczności. Aby uniknąć ciężkiej toksyczności można u tych pacjentów rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić określoną dawkę u pacjentów z częściową aktywnością DPD oznaczaną za pomocą swoistego testu. Zgłaszano, że warianty DPYD*2A i c.1679T> G prowadzą do większego zmniejszenia aktywności enzymatycznej w porównaniu z innymi wariantami o większym ryzyku działań niepożądanych. Wpływ zmniejszonej dawki na skuteczność jest obecnie nieokreślony. Dlatego, jeśli u pacjenta nie występują objawy ciężkiej toksyczności, dawkę można zwiększyć, uważnie monitorując pacjenta.

Pacjenci, którzy uzyskali negatywny wynik testu dla wyżej wymienionych alleli, nadal mogą być narażeni na ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów z nierozpoznanym niedoborem DPD leczonych 5-fluorouracyłem, jak również u pacjentów, u których wynik testu jest ujemny w odniesieniu do swoistych zmian DPYD, mogą wystąpić zagrażające życiu objawy toksyczności, takie jak podczas ostrego przedawkowania (patrz punkt 4.9). Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności stopnia 2-4, należy natychmiast przerwać leczenie. Trwałe przerwanie leczenia należy rozważyć w oparciu o kliniczną ocenę czasu wystąpienia, czasu trwania i ciężkości zaobserwowanych objawów toksyczności.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „często”:

- **gorączka neutropeniczna**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „bardzo często”:

- **zakażenia**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „bardzo rzadko”:

- **nagle zatrzymanie krążenia**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **zapalenie osierdzia**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **encefalopatia hiperamonemiczna**

W stosownych przypadkach opis następujących działań niepożądanych należy zmienić w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów (SOC):

- leukoencefalopatia, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, dyzartria, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka ~~u pacjentów otrzymujących duże dawki 5-FU oraz u pacjentów z niedoborem DPD~~
- Punkt 4.9

Należy usunąć wszelkie odniesienia do stwierdzenia, że nie ma antidotum.

- Punkt 5.2

Należy dodać poniższe informacje:

5-fluorouracyl jest katabolizowany przez enzym dehydrogenazę dihydropirymidyny (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy z wytworzeniem kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β -ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α -fluoro- β -alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności 5-fluorouracylu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ulotka dołączona do opakowania

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]:

- jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem [nazwa własna] należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **jeśli u pacjenta stwierdzono częściowy niedobór aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD)**
- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia serca. Należy poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi ból w klatce piersiowej.**

Niedobór DPD: niedobór DPD jest rzadkim zaburzeniem występującym od urodzenia, które zwykle nie jest związane z problemami zdrowotnymi, jeśli pacjent nie otrzymuje pewnych

leków. Jeśli u pacjenta występuje nierozpoznany niedobór DPD i przyjmuje on 5-fluorouracyl, zwiększa się ryzyko wczesnego wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych wymienionych w punkcie 4. Możliwe działania niepożądane. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią obawy któregośkolwiek z działań niepożądanych lub jeśli pacjent zauważy jakiekolwiek dodatkowe działania niepożądane niewymienione w ulotce (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące objawy: występujące po raz pierwszy splątanie, dezorientacja lub inne zaburzenia psychiczne, zaburzenia równowagi lub koordynacji ruchów, zaburzenia widzenia. Mogą to być objawy encefalopatii, która może prowadzić do śpiączki i śmierci, jeśli nie jest leczona.

4. Możliwe działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie powiadomić lekarza:

[...]

- bóle w klatce piersiowej

- duszność

[...]

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10

- zakażenia

Często: mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10

[...]

- mała liczba krwinek białych z jednoczesną gorączką

[...]

Niezbyt często: mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100

Rzadko: mogą wystąpić u 1 pacjenta na 1000

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10 000

[...]

- nagłe zatrzymanie krążenia

[...]

Częstość nieznana: nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych

[...]

- encefalopatia hiperamonemiczna (zaburzenia mózgu wywołane zwiększonym stężeniem amoniaku)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3. listopada 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. stycznia 2019 r.