

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației / autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru 5-fluorouracil (administrat intravenos), concluziile științifice sunt următoarele:

Datele disponibile cu privire la deficiența de DPD, precum și beneficiile și limitările genotipării inițiale la pacienții tratați cu 5-fluorouracil și promedicamentul acestuia, capecitabină, au fost discutate la nivelul UE în 2017 (procesul-verbal al reuniunii PRAC din iulie 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). PRAC a considerat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil (administrat intravenos) trebuie să fie actualizate pentru a include informații despre deficiența de DPD și genotiparea DPYD în conformitate cu concluziile acestei analize.

Toate informațiile referitoare la faptul că nu există antidot specific trebuie să fie eliminate de la pct. 4.9 al Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), deoarece nu corespund cu datele analizate din literatura de specialitate.

În plus, datele din intervalul de raportare, datele cumulative, raportările din literatura de specialitate și un mecanism de acțiune plauzibil indică o posibilă asociere între tratamentul cu 5-fluorouracil (administrat intravenos) și encefalopatia hiperamoniemică. Prognosticul clinic al encefalopatiei hiperamoniemice, precum și riscul cunoscut de leucoencefalopatie depind în mare măsură de diagnosticarea precoce a afecțiunii și de tratamentul imediat; prin urmare, trebuie să fie adăugată o atenționare generală, pentru a asigura diagnosticarea și tratamentul precoce. Posibilul mecanism și proporția de pacienți cu insuficiență renală sau hepatică în rândul cazurilor de encefalopatie hiperamoniemică susțin posibilitatea ca acestea să constituie factori de risc pentru această reacție adversă. Acest aspect trebuie să fie indicat, de asemenea, la pct. 4.4. De asemenea, encefalopatia hiperamoniemică trebuie să fie menționată la pct. 4.8 din RCP. Leucoencefalopatia este un risc cunoscut la pacienții cărora li se administrează doze mari de 5-FU și la pacienții cu deficiență de DPD. Deși datele sunt limitate, informațiile din literatura de specialitate nu permit excluderea posibilității de existență a unui risc și la doze mai mici, sau la pacienții fără deficiență de DPD. Textul existent de la pct. 4.8 trebuie să fie actualizat corespunzător.

Tulburările cardiace sunt un risc identificat important al 5-fluorouracilului. Ținând cont de toate informațiile disponibile privind cardiotoxicitatea la pacienții tratați cu 5-fluorouracil, inclusiv documentul de poziție european recent și ghidul oncologic actualizat, PRAC a considerat că la pct. 4.4. trebuie să fie inclusă o atenționare care să descrie tipul de cardiotoxicitate observat și să avertizeze cu privire la faptul că acestea sunt mai frecvente la pacienții cărora li se administrează medicamentul în perfuzie continuă. Atenționarea trebuie să indice că este necesară monitorizarea funcției cardiace în timpul tratamentului și că tratamentul trebuie întrerupt în caz de cardiotoxicitate severă. De asemenea, atenționarea trebuie să informeze că boala coronariană în antecedente poate fi un factor de risc pentru reacții adverse cardiace. Prin urmare, este necesară precauție în tratarea pacienților care au manifestat durere toracică în timpul curelor de tratament, sau a pacienților cu boală cardiacă în antecedente. De asemenea, s-a demonstrat o relație cauzală între tratamentul cu 5-fluorouracil și cazurile de stop cardiac și pericardită. Acestea trebuie să fie incluse ca reacții adverse la medicament în informațiile referitoare la produs. Pe baza datelor din literatura de specialitate și din raportările spontane, PRAC a considerat că există o asociere cauzală între tratamentul cu 5-fluorouracil și pericardită. Aceste reacții adverse la medicament trebuie să fie incluse în informațiile referitoare la produs cu frecvență necunoscută.

Au fost identificate raportări de cazuri de stop cardiac, neutropenie febrilă și infecții după tratamentul cu 5-fluorouracil. Aceste reacții adverse la medicament trebuie să fie incluse în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil (administrat intravenos).

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației / autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru 5 fluorouracil (administrat intravenos) , CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin 5 fluorouracil (administrat intravenos) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin 5 fluorouracil (administrat intravenos) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.3

Se va adăuga următoarea contraindicație:

- **La pacienții cunoscuți cu absență completă a activității dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) (vezi pct. 4.4)**

- Pct. 4.4

Se vor adăuga următoarele atenționări:

Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu fluoropirimidine, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, aritmii, miocardită, șoc cardiogen, moarte subită și modificări ale electrocardiogramei (incluzând cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT). Aceste reacții adverse pot fi întâlnite mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat 5-fluorouracil prin perfuzie continuă și nu prin injectare în bolus. Boala coronariană în antecedente poate fi un factor de risc pentru reacții adverse cardiace. Prin urmare, este necesară prudență la tratarea pacienților care au prezentat durere toracică în timpul tratamentelor sau a pacienților cu antecedente de boli cardiace. Funcția cardiacă trebuie să fie monitorizată cu regularitate în timpul tratamentului cu fluorouracil. În caz de cardiotoxicitate severă, tratamentul trebuie întrerupt.

[...]

Encefalopatie

Din sursele de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de encefalopatii (inclusiv encefalopatie hiperamoniemică, leucoencefalopatie) asociate cu tratamentul cu 5-fluorouracil. Semnele sau simptomele encefalopatiei sunt stare mentală alterată, confuzie, dezorientare, comă sau ataxie. Dacă un pacient dezvoltă oricare dintre aceste simptome, opriți tratamentul și testați imediat valorile amoniacului seric. Dacă valorile amoniacului seric sunt crescute, instituiți terapia pentru reducerea valorilor amoniacului.

Este necesară precauție atunci când fluorouracilul este administrat la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică. Pacienții cu funcție renală și/sau hepatică afectată pot prezenta un risc crescut de hiperamoniemie și encefalopatie hiperamoniemică.

[...]

Deficiență de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)

Toxicitatea severă, neașteptată, rară (de exemplu, stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate) asociată administrării de 5-fluorouracil, a fost atribuită unei deficiențe a activității DPD.

Pacienții cu activitate redusă sau absentă a DPD, o enzimă implicată în degradarea fluorouracilului, prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe, care pun viața în pericol sau letale, cauzate de fluorouracil. Cu toate că deficiența de DPD nu poate fi definită exact, se cunoaște faptul că pacienții cu anumite mutații homozigote sau

anumite mutatii heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de exemplu, variantele DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3), care pot determina absenta completă sau aproape completă a activității enzimaticice a DPD (determinată prin teste de laborator), au cel mai mare risc de toxicitate care poate pune în pericol viața sau care conduce la deces și nu trebuie tratați cu 5-fluorouracil (vezi pct. 4.3). Nicio doză nu s-a dovedit sigură la pacienții cu absență completă a activității DPD.

S-a demonstrat că pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (incluzând variantele DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot DPYD*2A în gena DPYD a fost în jur de 1 %, 1,1 % pentru variantele c.2846A>T, 2,6-6,3 % pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și 0,07 până la 0,1 % pentru variantele c.1679T>G. Se recomandă genotiparea pentru aceste alele pentru a identifica pacienții cu risc crescut de toxicitate severă. Datele privind frecvența acestor variante DPYD la alte populații decât cele caucaziene sunt limitate. Nu se poate exclude faptul că alte variante rare pot, de asemenea, să fie asociate cu un risc crescut de toxicitate severă.

Pacienții cu deficiență parțială de DPD (cum sunt cei cu mutatii heterozigote ale genei DPYD) și la care se consideră că beneficiile 5-fluorouracilului depășesc riscurile (luând în considerare posibilitatea administrării unei scheme chimioterapice non-fluoropirimidinice alternative) trebuie tratați cu extremă prudență și monitorizați frecvent, luând în considerare ajustarea dozei în funcție de toxicitate. Pentru a evita toxicitatea gravă, la acești pacienți poate fi luată în considerare o reducere a dozei initiale. Nu sunt date suficiente pentru a recomanda o doză specifică la pacienții cu activitate parțială a DPD, determinată în urma unui test caracteristic. S-a raportat că variantele DPYD*2A, c.1679T>G conduc la o reducere mai mare a activității enzimaticice decât alte variante cu un risc crescut de reacții adverse. Consecințele unei doze reduse pentru eficacitate sunt în prezent incerte. Prin urmare, în absența toxicității grave, doza poate fi crescută, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Pacienții care sunt testați negativ pentru alelele menționate mai sus pot avea, cu toate acestea, un risc de reacții adverse grave.

La pacienții tratați cu 5-fluoruracil la care nu a fost diagnosticată deficiența de DPD, precum și la acei pacienți care au fost testați negativ pentru variații specifice ale DPYD, pot apărea fenomene toxice care se manifestă asemănător cu supradozarea acută și care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.9). În cazul apariției unei toxicități acute de gradul 2-4, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Întreruperea definitivă a tratamentului trebuie luată în considerare în funcție de evaluarea clinică a debutului, duratei și severității toxicităților observate.

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse se vor adăuga în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Tulburări hematologice și limfatice”, cu frecvența „frecvente”:

- **neutropenie febrilă**

Următoarele reacții adverse se vor adăuga în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Infecții și infestări”, cu frecvența „foarte frecvente”:

- **infecții**

Următoarele reacții adverse se vor adăuga în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Tulburări cardiace”, cu frecvența „foarte rare”:

- **stop cardiac**

Următoarele reacții adverse se vor adăuga în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Tulburări cardiace”, „cu frecvență necunoscută”:

- **pericardită**

Următoarele reacții adverse se vor adăuga în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Tulburări ale sistemului nervos”, „cu frecvență necunoscută”:

- **encefalopatie hiperamoniemică**

Dacă este cazul, descrierea următoarei(lor) reacții adverse trebuie modificată în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în categoria „Tulburări ale sistemului nervos”:

- leucoencefalopatie, inclusiv ataxie, sindrom cerebelos acut, dizartrie, confuzie, dezorientare, miastenie, afazie, convulsii sau comă ~~la pacienții cărora li se administrează doze mari de 5-fluorouracil și la pacienții cu deficit de dihidropirimidin dehidrogenază.~~
- Pct. 4.9

Se vor șterge toate referirile la faptul că nu există antidot.

- Pct. 5.2

Se va adăuga următorul text:

5-fluorouracil este catabolizat pe calea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), cu formarea unui metabolit mult mai puțin toxic: dihidro-5-fluorouracil (H2FU). Dihidropirimidina scindează inelul pirimidinic la acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). În final, β -ureido-propionaza scindează FUPA la α -fluoro- β -alanină (FBAL), care este eliminată pe cale urinară. Activitatea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) este etapa limitantă a vitezei biotransformării. Deficiența de DPD poate duce la creșterea toxicității 5-fluorouracilului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea produsului]

Nu utilizați [denumirea produsului]:

- dacă știți că nu aveți nicio activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați [denumirea produsului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- **dacă știți că aveți o deficiență parțială a activității enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)**
- **dacă aveți probleme ale inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă simțiți dureri în piept pe durata tratamentului.**

Deficiența de DPD: deficiența de DPD este o afecțiune rară, prezentă din naștere, care nu este în mod obișnuit asociată cu probleme de sănătate decât dacă vi se administrează anumite medicamente. Dacă aveți o deficiență de DPD care nu a fost încă diagnosticată și luați 5-fluorouracil, prezentați un risc crescut pentru un debut precoce și acut al formelor severe ale reacțiilor adverse enumerate la punctul 4 „Reacții adverse posibile”. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat din cauza oricărei reacții

adverse sau dacă observați orice reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați următoarele semne sau simptome: confuzie cu debut nou-apărut, dezorientare sau stare mentală alterată, dificultăți de echilibru sau coordonare, tulburări vizuale. Acestea pot fi semne de encefalopatie, care, dacă nu este tratată, poate conduce la comă și deces.

4. Reacții adverse posibile

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare oricare dintre următoarele:

[...]

- dureri în piept

- senzația de lipsă de aer

[...]

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecții

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

[...]

- scăderea numărului de globule albe din sânge, însoțită de febră

[...]

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane

[...]

- stop cardiac

[...]

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

[...]

- encefalopatie hiperamoniemică (tulburare la nivelul creierului produsă de valorile crescute ale amoniacului)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	03 noiembrie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	02 ianuarie 2019