

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu) sú vedecké závery nasledovné:

Dostupné údaje o nedostatku dihydropyrimidín dehydrogenázy (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD), ako aj prínosy a obmedzenia vstupného genotypu u pacientov liečených 5-fluóruracilom a jeho prekursorom kapecitabínom boli predmetom diskusie na úrovni EÚ v roku 2017 (zápisnica z PRAC z júla 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). PRAC usúdil, že informácie o liekoch obsahujúcich 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu) majú byť aktualizované tak, aby obsahovali informácie o nedostatku DPD a genotypizácii DPYD v súlade so závermi tohto skúmania.

Všetky informácie o tom, že neexistuje žiadne špecifické antidotum, sa majú odstrániť z časti 4.9 súhrnu charakteristických vlastností lieku (summary of product characteristics, SmPC), pretože by to nebolo v súlade s hodnotenými údajmi z literatúry.

Okrem toho údaje z intervalu hlásenia správ, kumulatívne údaje, údaje z literatúry a pravdepodobný mechanizmus účinku poukazujú na možnú súvislosť medzi liečbou 5-fluóruracilom (na i.v. aplikáciu) a hyperamonemickou encefalopatiou. Klinická prognóza hyperamonemickej encefalopatie, ako aj známe riziko leukoencefalopatie je vysoko závislá od včasnej diagnostiky daného stavu a okamžitej liečby; preto sa má pridať všeobecné upozornenie, aby sa zabezpečilo včasné rozpoznanie a liečba. Možný mechanizmus a podiel pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo poruchou funkcie pečene v prípade hyperamonemickej encefalopatie potvrdzuje, že môžu byť rizikovými faktormi pre výskyt tohto nežiaduceho účinku. Táto skutočnosť sa má uviesť aj v časti 4.4. Hyperamonemická encefalopatia má byť uvedená aj v časti 4.8 SmPC. Leukoencefalopatia je známym rizikom u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky 5-fluóruracilu a u pacientov s nedostatkom DPD. Zatiaľ čo údaje sú obmedzené, informácie z literatúry neumožňujú vylúčiť skutočnosť, že riziko môže existovať aj pri nižších dávkach alebo u pacientov bez nedostatku DPD. Existujúce znenie v časti 4.8 sa má aktualizovať zodpovedajúcim spôsobom.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti sú dôležitým identifikovaným rizikom 5-fluóruracilu. Vzhľadom na všetky dostupné informácie o kardiotoxicite u pacientov liečených 5-fluóruracilom, vrátane nedávno vypracovaného stanoviska európskej spoločnosti a aktualizovaných usmernení pre odbor onkológie, PRAC usúdil, že upozornenie má byť uvedené v časti 4.4 tak, aby popisovalo typ pozorovanej kardiotoxicity, a aby upozornilo, že sa kardiotoxicita vyskytuje častejšie u pacientov, ktorým sa podáva kontinuálna infúzia. Vyzvať, aby sa monitorovala funkcia srdca a srdcová činnosť počas liečby a prerušiť liečbu v prípade závažnej kardiotoxicity. Toto upozornenie má tiež informovať o tom, že predchádzajúca ischemická choroba srdca v anamnéze môže byť rizikovým faktorom pre vznik nežiaducich účinkov na srdce. Preto je potrebné venovať pozornosť pacientom, ktorí majú počas liečby bolesť na hrudi, alebo pacientom s ochorením srdca v anamnéze. Upozornenie má tiež poukazovať na príčinný vzťah medzi liečbou 5-fluóruracilom a prípadmi zastavenia srdca a perikarditídy. Tieto údaje sa majú uviesť v informáciách o lieku ako nežiaduce reakcie. Na základe údajov z literatúry a spontánných hlásení PRAC usúdil, že existuje príčinná súvislosť medzi liečbou 5-fluóruracilom a perikarditídou. Táto nežiaduca reakcia má byť zahrnutá do informácií o lieku s neznámou frekvenciou výskytu.

Boli identifikované hlásenia prípadov zastavenia srdca, febrilnej neutropénie a infekcií po liečbe 5-fluóruracilom. Tieto nežiaduce reakcie majú byť zahrnuté do informácií o liekoch obsahujúcich 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu).

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce 5-fluóruracil (na i.v. aplikáciu), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované)
liek (lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.3

Kontraindikáciu je potrebné pridať nasledovne:

- **U pacientov so známou úplnou absenciou aktivity dihydropyrimidín dehydrogenázy (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) (pozri časť 4.4)**

- Časť 4.4

Upozornenie je potrebné pridať nasledovne:

Kardiotoxicita

S liečbou fluoropyrimidínom súvisela kardiotoxicita, vrátane infarktu myokardu, angíny, arytmií, myokarditídy, kardiogénneho šoku, náhlejšej smrti a elektrokardiografických zmien (vrátane veľmi zriedkavých prípadov predĺženia intervalu QT). Tieto nežiaduce účinky sú častejšie u pacientov, ktorým sa podáva kontinuálna infúzia 5-fluóruracilu, ako u pacientov, ktorým sa podáva bolusová injekcia. Predchádzajúca ischemická choroba srdca v anamnéze môže byť rizikovým faktorom pre vznik nežiaducich účinkov na srdce. Preto je potrebné venovať pozornosť pacientom, ktorí majú počas liečby bolesť na hrudi, alebo pacientom s ochorením srdca v anamnéze. Počas liečby fluóruracilom sa má pravidelne monitorovať funkcia srdca a srdcová činnosť. V prípade závažnej kardiotoxicity sa má liečba prerušiť.

[...]

Encefalopatia

Prípady encefalopatií (vrátane hyperamonemickej encefalopatie, leukoencefalopatie), ktoré súvisia s liečbou 5-fluóruracilom, boli hlásené z postmarketingových zdrojov. Prejavmi alebo príznakmi encefalopatie sú zmenený duševný stav, zmätenosť, dezorientácia, kóma alebo ataxia. Ak sa u pacienta vyskytne niektorý z týchto príznakov, ihneď ukončíte liečbu a skontrolujte sérové hladiny amoniaku. V prípade zvýšených sérových hladín amoniaku začnite liečbu pre zníženie hladiny amoniaku.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní fluóruracilu pacientom s poškodením obličiek a/alebo pečene. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene môže byť zvýšené riziko vzniku hyperamonémie a hyperamonemickej encefalopatie.

[...]

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)

Zriedkavo sa neočakávaná závažná toxicita (napr. stomatitída, hnačka, zápal slizníc, neutropénia a neurotoxicita) súvisiaca s liečbou 5-fluóruracilom pripisovala nedostatku aktivity DPD.

Pacienti s nízkou alebo chýbajúcou aktivitou DPD, enzýmu podieľajúceho sa na degradácii fluóruracilu, sú vystavení zvýšenému riziku závažných, život ohrozujúcich alebo smrteľných nežiaducich reakcií spôsobených fluóruracilom. Hoci nie je možné presne definovať nedostatok DPD, je známe, že pacienti s určitými homozygotnými alebo určitými zloženými heterozygotnými mutáciami v lokuse DPYD génu (napr. DPYD*2A,

c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A / HapB3 varianty), ktoré môžu spôsobiť úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD (tak, ako je to stanovené z laboratórnych testov), majú najvyššie riziko život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity a nemajú byť liečení 5-fluóruracilom (pozri časť 4.3). Žiadna dávka nebola preukázateľne bezpečná u pacientov s úplným nedostatkom aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A / HapB3 variantov) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluóropyrimidínmi.

Frekvencia heterozygotného genotypu DPYD*2Av géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %, 1.1 % pre c.2846A>T, 2.6-6.3 % pre c.1236G>A / HapB3 varianty a 0.07 až 0.1 % pre c.1679T>G. Na identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom závažnej toxicity sa odporúča genotypizácia týchto alel. Údaje o frekvencii týchto DPYD variantov v iných populáciách ako u bielej rasy sú obmedzené. Nie je možné vylúčiť, že iné vzácne varianty sa môžu spájať so zvýšeným rizikom závažnej toxicity.

U pacientov s čiastočným nedostatkom DPD (napr. pacienti s heterozygotnými mutáciami v géne DPYD) a tam, kde sa predpokladá, že prínosy liečby 5-fluóruracilom prevažujú nad rizikami (berúc pritom do úvahy vhodnosť alternatívneho ne-fluóropyrimidínového chemoterapeutického režimu), musí liečba prebiehať s mimoriadnou opatrnosťou a má sa vykonávať časté monitorovanie s úpravou dávky podľa toxicity. U týchto pacientov sa môže zvážiť zníženie počiatočnej dávky, aby sa zabránilo závažnej toxicite. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčenie špecifickej dávky pacientom s čiastočnou aktivitou DPD meranou špecifickým testom. Bolo hlásené, že DPYD*2A, c.1679T>G varianty vedú k väčšiemu zníženiu enzymatickej aktivity v porovnaní s inými variantmi s vyšším rizikom nežiaducich účinkov. Následky zníženej dávky na účinnosť sú v súčasnosti neurčité. Preto pri absencii závažnej toxicity sa môže dávka zvýšiť pri dôslednom monitorovaní pacienta.

U pacientov, ktorí sú negatívni v testovaní na vyššie uvedené alely, však stále existuje riziko závažných nežiaducich účinkov.

U pacientov s nerozpoznaným nedostatkom DPD liečených 5-fluóruracilom, ako aj u tých pacientov, ktorých testy na špecifické variácie DPYD sú negatívne, sa môže vyskytnúť život ohrozujúca toxicita, ktorá sa prejavuje ako akútne predávkovanie (pozri časť 4.9). V prípade akútnej toxicity 2.-4. stupňa sa musí liečba ihneď prerušiť. Trvalé prerušenie liečby sa má zvážiť na základe klinického hodnotenia nástupu, trvania a závažnosti pozorovaných toxických prejavov.

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) - Poruchy krvi a lymfatického systému s frekvenciou výskytu „časté“:

- **febrilná neutropénia**

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do SOC - Infekcie a nákazy s frekvenciou výskytu „veľmi časté“:

- **infekcie**

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do SOC - Poruchy srdca a srdcovej činnosti s frekvenciou výskytu „veľmi zriedkavé“:

- **zastavenie srdca**

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do SOC - Poruchy srdca a srdcovej činnosti s frekvenciou výskytu „neznáme“:

- **perikarditída**

Nasledujúca nežiaduca reakcia má byť pridaná do SOC - Poruchy nervového systému s frekvenciou výskytu „neznáme“:

- **hyperamonemická encefalopatia**

Ak je to vhodné, opis nasledujúcich nežiaducich reakcií má byť zmenené v SOC - Poruchy nervového systému:

- leukoencefalopatia, vrátane ataxie, akútneho cerebelárneho syndrómu, dyzartrie, zmätenosti, dezorientácie, myasténie, afázie, kŕčov alebo kómy ~~u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky 5-fluóruracilu a u pacientov s nedostatkom DPD~~
- Časť 4.9

Všetky odkazy na skutočnosť, že neexistuje žiadne antidotum majú byť odstránené.

- Časť 5.2

Má byť pridané nasledovné:

5-fluóruracil sa katabolizuje enzýmom dihydropyrimidín dehydrogenázou (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) na oveľa menej toxický dihydro-5-fluóruracil (FUH2). Dihydropyrimidináza štiepi pyrimidínový kruh, čím vzniká kyselina 5-fluór-ureidopropiónová (FUPA). Nakoniec β -ureidopropionáza štiepi FUPA na α -fluór- β -alanín (FBAL), ktorý sa vylučuje močom. Činnosť DPD je krokom limitujúcim rýchlosť. Nedostatok DPD môže viesť k zvýšeniu toxicity 5-fluóruracilu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete <názov lieku>

Nepoužívajte <názov lieku>

- ak viete, že nemáte aktívny enzým nazývaný dihydropyrimidín dehydrogenáza (z anglického dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára <alebo> <lekárniku> <alebo zdravotnú sestru>.

- **ak viete, že máte len čiastočne aktívny enzým nazývaný dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)**
- **ak máte problémy so srdcom. Informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyskytne bolesť na hrudi.**

Nedostatok DPD

Nedostatok DPD je vzácny stav prítomný od narodenia, ktorý sa zvyčajne nespája so zdravotnými problémami, pokiaľ nedostanete určité lieky. Ak máte lekárske nepotvrdený nedostatok DPD a užívate 5-fluóruracil, existuje u vás zvýšené riziko náhlych ťažkých foriem vedľajších účinkov so skorým nástupom, uvedených v časti 4 Možné vedľajšie účinky. Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto

vedľajších účinkov alebo ak spozorujete akékoľvek iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky).

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce prejavy alebo príznaky: nový nástup zmätenosti, poruchy orientácie alebo inak zmenený duševný stav, ťažkosti s rovnováhou alebo koordináciou pohybov, poruchy videnia. Môžu to byť prejavy encefalopatie, ktorá môže viesť ku kóme a smrti, ak nebude liečená.

4. Možné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

[...]

- bolesti na hrudi

- dýchavičnosť

[...]

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- infekcie

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí

[...]

- nízky počet bielych krviniek sprevádzaný horúčkou

[...]

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 z 100 ľudí

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí

[...]

- zastavenie srdca

[...]

Neznáme: častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

[...]

- hyperamonemická encefalopatia (porucha funkcie mozgu spôsobená zvýšenou hladinou amoniaku)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	September 2018 - Zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. november 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	2. január 2019