

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za 5-fluorouracil (intravenska uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

O razpoložljivih podatkih o pomanjkanju DPD in koristih ter omejitvah vnaprejšnje genotipizacije pri bolnikih, zdravljenih s 5-fluorouracilom in njegovim predzdravilom kapecitabinom, so leta 2017 razpravljali na ravni EU (zapisnik PRAC julij 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). Odbor PRAC je zaključil, da morajo v skladu z zaključki tega pregleda informacije o zdravilih, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba), biti posodobljene tako, da bodo vključevale podatke o pomanjkanju DPD in genotipizaciji DPYD.

Podatki o tem, da protistrup ne obstaja, morajo biti iz poglavja 4.9 Povzetka glavnih značilnosti zdravila izbrisani, saj ti ne bi bili v skladu s podatki v pregledani literaturi.

Poleg tega podatki iz obdobja poročanja, kumulativni podatki, poročila literature in verjetni mehanizem delovanja kažejo na to, da morda obstaja povezava med zdravljenjem s 5-fluorouracilom (intravenska uporaba) in hiperamonemično encefalopatijo. Klinična prognoza hiperamonemične encefalopatije in znano tveganje za pojav levkoencefalopatije sta močno odvisna od zgodnje diagnoze bolezenskega stanja in takojšnjega zdravljenja; zato je treba dodati splošno opozorilo, da se zagotovi zgodnje prepoznavanje in zdravljenje. Možna mehanizem in delež bolnikov z ledvično ali jetrno okvaro med primeri hiperamonemične encefalopatije podpirata možnost, da sta to morda dejavnika tveganja za pojav tega neželenega dogodka. To mora biti navedeno tudi v poglavju 4.4. Hiperamonemična encefalopatija mora biti navedena tudi v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Pojav levkoencefalopatije je znano tveganje pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke 5-FU, in pri bolnikih s pomanjkanjem DPD. Čeprav so podatki omejeni, informacije iz literature ne dovoljujejo izključitve dejstva, da tveganje obstaja tudi pri nižjih odmerkih ali bolnikih brez pomanjkanja DPD. Obstoječe besedilo v poglavju 4.8 mora biti v skladu s tem posodobljeno.

Z uporabo 5-fluorouracila obstaja pomembno ugotovljeno tveganje za pojav srčnih bolezni. Glede na vse razpoložljive podatke o kardiotoksičnosti pri bolnikih, zdravljenih s 5-fluorouracilom, vključno s stališči in posodobljenimi onkološkimi smernicami Evropskega združenja, je odbor PRAC zaključil, da mora poglavje 4.4 vsebovati opozorilo z opisom vrste opažene kardiotoksičnosti in opozorilom, da so te pogostejše pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno infuzijo, z namenom spodbude k nadzoru srčne funkcije med zdravljenjem in prekinitve zdravljenja v primeru hude kardiotoksičnosti. V opozorilu mora biti zapisano tudi, da lahko koronarna arterijska bolezen v anamnezi predstavlja dejavnik tveganja za pojav neželenih učinkov na srčno funkcijo. Pri zdravljenju bolnikov, ki so med zdravljenjem poročali o bolečini v prsih, in bolnikov s srčno boleznijo v anamnezi je zato potrebna previdnost. Prav tako je treba prikazati vzročno povezavo med zdravljenjem s 5-fluorouracilom in primeri zastoja srca in perikarditisa. Ta morata biti navedena v informacijah o zdravilu kot neželena učinka zdravila. Na podlagi podatkov iz literature in spontanah poročil je odbor PRAC zaključil, da obstaja vzročna povezava med zdravljenjem s 5-fluorouracilom in perikarditisom. Ti neželeni učinki morajo biti vključeni v informacije o zdravilu kot neželeni učinki z neznano pogostnostjo.

Pri zdravljenju s 5-fluorouracilom so poročali o primerih zastoja srca, febrilne nevtropenije in okužb. Ti neželeni učinki morajo biti vključeni v informacije o zdravilih, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za 5-fluorouracil (intravenska uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) 5-fluorouracil (intravenska uporaba) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.3

Doda se kontraindikacija, kot sledi:

- pri bolnikih z ugotovljeno popolno odsotnostjo aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4)

- Poglavje 4.4

Dodajo se opozorila, kot sledi:

Kardiotoksičnost

Z zdravljenjem s fluoropirimidinom je povezana kardiotoksičnost, vključno z miokardnim infarktom, angino, aritmijami, miokarditisom, kardiogenim šokom, nenadno smrtjo in elektrokardiografskimi spremembami (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni dogodki so v primerjavi z bolusno injekcijo pogostejši pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno infuzijo 5-fluorouracila. Koronarna arterijska bolezen v anamnezi lahko predstavlja tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih s srcem. Pri zdravljenju bolnikov, ki so med zdravljenjem poročali o bolečini v prsih, in bolnikov s srčno boleznijo v anamnezi je zato potrebna previdnost. Med zdravljenjem s fluorouracilom je treba redno spremljati srčno funkcijo. V primeru hude kardiotoksičnosti je treba zdravljenje prekiniti.

[...]

Encefalopatija

Pri zdravljenju s 5-fluorouracilom so v obdobju trženja poročali o primerih encefalopatij (vključno s hiperamonemično encefalopatijo, levkoencefalopatijo). Znaki ali simptomi encefalopatije so spremenjeno duševno stanje, zmedenost, dezorientiranost, koma ali ataksija. Če se pri bolniku pojavi kateri koli izmed teh simptomov, takoj prekinite zdravljenje in preverite raven amonijaka v serumu. V primeru povišane ravni amonijaka v serumu uvedite zdravljenje za zniževanje ravni amonijaka.

Pri dajanju fluorouracila bolnikom z ledvično in/ali jetrno okvaro je potrebna previdnost. Pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro je lahko tveganje za pojav hiperamonemije in hiperamonemične encefalopatije višje.

[...]

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Redko so vzrok za nepričakovano in s 5-fluorouracilom povezano hudo toksičnost (npr. stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevrotoksičnost) pripisali pomanjkanju aktivnosti DPD.

Pri bolnikih z nizko ali popolnoma odsotno aktivnostjo DPD, encima, ki sodeluje pri razgradnji fluorouracila, je tveganje za pojav hudih, življenjsko nevarnih neželenih učinkov ali neželenih učinkov s smrtnim izidom, ki jih povzroča fluorouracil, višje. Čeprav pomanjkanja DPD ni mogoče natančno opredeliti, je znano, da je pri bolnikih z nekaterimi homozigotnimi ali nekaterimi kombiniranimi heterozigotnimi mutacijami na

genskem lokusu DPYD (npr. variante DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3), kar lahko povzroči popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD (ugotovljena z laboratorijskimi preiskavami), tveganje za življenjsko nevarno toksičnost ali toksičnost s smrtnim izidom najvišje, zato se ti ne smejo zdraviti s 5-fluorouracilom (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s popolno odsotnostjo aktivnosti DPD ni noben odmerek dokazano varen.

Pri bolnikih z nekaterimi heterozigotnimi variantami DPYD (vključno z variantami DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) je bilo pri zdravljenju s fluoropirimidini opaženo višje tveganje za pojav hude toksičnosti.

Pogostnost heterozigotnega genotipa DPYD*2A v genu DPYD pri belcih je približno 1 %, 1,1 % za c.2846A>T, 2,6–6,3 % za variante c.1236G>A/HapB3 in 0,07 do 0,1 % za c.1679T>G. Za določanje bolnikov, pri katerih je tveganje za hudo toksičnost višje, je priporočena genotipizacija teh alelov. Podatki o pogostnosti teh variant DPYD v nebelški populaciji so omejeni. Ni izključena možnost, da so lahko tudi druge redke variante povezane z višjim tveganjem za pojav hude toksičnosti.

Bolnike z delnim pomanjkanjem DPD (npr. tiste s heterozigotnimi mutacijami gena DPYD) in tiste, pri katerih koristi 5-fluorouracila odtehtajo tveganja (ob upoštevanju ustreznosti alternativnega kemoterapevtskega režima zdravljenja brez fluoropirimidina) je treba zdraviti skrajno previdno, zdravljenje pa je treba pogosto spremljati in prilagajati odmerek glede na toksičnost. V izogib hudi toksičnosti je pri teh bolnikih treba razmisliti o znižanju začetnega odmerka. Za priporočilo glede določenega odmerka pri bolnikih z delno aktivnostjo DPD, izmerjeno s specifičnim testom, ni na voljo dovolj podatkov. Poročali so o tem, da varianti DPYD*2A in c.1679T>G vodita v večje zmanjšanje encimske aktivnosti v primerjavi z drugimi variantami in predstavljata višje tveganje za pojav neželenih učinkov. Vpliv nižjega odmerka na učinkovitost je trenutno negotov. Če ne pride do pojava hude toksičnosti, se odmerek zato lahko poveša ob skrbnem spremljanju bolnika.

Pri bolnikih, pri katerih je testiranje za zgoraj omenjene alele negativno, kljub temu obstaja tveganje za pojav resnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih z neugotovljenim pomanjkanjem DPD, ki se zdravijo s 5-fluorouracilom, in pri bolnikih, pri katerih je testiranje za specifične variacije DPYD negativno, se lahko pojavijo življenjsko nevarne toksičnosti v obliki akutnega prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9). V primeru akutne toksičnosti 2.–4. stopnje je treba zdravljenje takoj prekiniti. Na podlagi klinične ocene pojava, trajanja in resnosti opaženih toksičnosti je treba razmisliti o trajni prekinitvi zdravljenja.

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu Bolezni krvi in limfatičnega sistema je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo pogosti:

- febrilna nevtropenija

Organskemu sistemu Infekcijske in parazitske bolezni je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo zelo pogosti:

- okužbe

Organskemu sistemu Srčne bolezni je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo zelo redki:

- zastoj srca

Organskemu sistemu Srčne bolezni je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo neznana:

- **perikarditis**

Organskemu sistemu Bolezni živčevja je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo neznana:

- **hiperamonemična encefalopatija**

Če je to ustrezno, se v organskem sistemu Bolezni živčevja spremeni opis naslednjih neželenih učinkov:

- levkoencefalopatija, vključno z ataksijo, akutnim cerebelarnim sindromom, disartrijo, zmedenostjo, dezorientiranostjo, miastenijo, afazijo, konvulzijami ali komo pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke 5-FU in bolnikih s pomanjkanjem DPD

- Poglavje 4.9

Vsaka omemba dejstva, da protistrup ne obstaja, se izbriše.

- Poglavje 5.2

Doda se naslednje:

5-fluorouracil se s pomočjo encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) katabolizira v veliko manj toksičen dihidro-5-fluorouracil (dihydro-5-fluorouracil - FUH2). Dihidropirimidinaza razcepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (5-fluoro-ureidopropionic acid - FUPA). Nazadnje β -ureidopropionaza razcepi FUPA v α -fluoro- β -alanin (α -fluoro- β -alanine - FBAL), ki se izloča z urinom. Na hitrost pretvorbe vpliva aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Pomanjkanje DPD lahko vodi v povečano toksičnost 5-fluorouracila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili [ime zdravila]

Ne uporabljajte zdravila [ime zdravila]:

- če veste, da imate popolno odsotnost aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- **če veste, da imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):**

- **če imate težave s srcem. Če med zdravljenjem občutite bolečino v prsih, se posvetujte z zdravnikom.**

Pomanjkanje DPD: pomanjkanje DPD je redko stanje, ki se pojavi že pri rojstvu in običajno ni povezano z zdravstvenimi težavami, razen če jemljete nekatera zdravila. Če imate neugotovljeno pomanjkanje DPD in vzamete 5-fluorouracil, obstaja povečano tveganje za zgodnji akutni pojav hudih oblik neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4 »Možni neželeni učinki«. Če ste zaskrbljeni glede katerega koli izmed neželenih učinkov ali opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni naveden v navodilu (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite naslednje znake ali simptome: pojav zmedenosti, dezorientiranosti ali drugače spremenjenega duševnega stanja, težave z ravnotežjem ali koordinacijo, motnje vida. To so lahko znaki encefalopatije, ki lahko povzroči komo ali smrt, če je ne zdravimo.

4. Možni neželeni učinki

Če se pojavi kar koli od naslednjega, o tem takoj obvestite svojega zdravnika:

[...]

- bolečine v prsih

- zasoplost

[...]

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- okužbe

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

[...]

- nizko število belih krvnih celic, ki ga spremlja povišana telesna temperatura

[...]

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

[...]

- zastoj srca

[...]

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

[...]

- hiperamonemična encefalopatija (možganska motnja, ki jo povzroča povečana raven amonijaka)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh september 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	03/11/2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	02/01/2019