

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för 5-fluorouracil (intravenös administrering) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Data tillgängliga om DPD-brist samt fördelarna och begränsningarna av en öppen genotypning hos patienter behandlade med 5-fluorouracil och dess prodrug kapecitabin diskuterades på EU-nivå 2017 ([PRAC minutes July 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC ansåg att produktinformationen om läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (intravenös administrering) ska uppdateras för att inkludera information om DPD-brist och DPYD-genotypning i linje med slutsatserna i denna granskning.

Eventuell information om att det inte finns någon specifik antidot ska tas bort från avsnitt 4.9 i produktresumén, eftersom det inte är i linje med de litteraturdata som granskats.

Dessutom indikerar data från rapporteringsintervallet, kumulativa data, litteraturreporter och en rimlig verkningsmekanism att det finns ett eventuellt samband mellan behandling med 5-fluorouracil (intravenös administrering) och hyperammonemisk encefalopati. Den kliniska prognosen för hyperammonemisk encefalopati samt den kända risken för leukoencefalopati är i hög grad beroende av en tidig diagnos av tillståndet och omedelbar behandling; därför ska en allmän varning läggas till för att säkerställa tidig upptäckt och behandling. Den eventuella mekanismen och andelen patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion bland fallen av hyperammonemisk encefalopati stöder att dessa kan vara riskfaktorer för den här biverkningen. Detta ska också speglas i avsnitt 4.4. Hyperammonemisk encefalopati ska också anges i avsnitt 4.8 i produktresumén. Leukoencefalopati är en känd risk hos patienter som får höga doser av 5-FU och hos patienter med DPD-brist. Även om data är begränsade, innebär inte informationen i litteraturen att det går att utesluta att det också kan finnas en risk vid lägre doser eller hos patienter utan DPD-brist. Befintlig ordalydelse i avsnitt 4.8 ska uppdateras i enlighet härmed.

Hjärtsjukdomar är en viktig risk som identifierats för 5-fluorouracil. Med tanke på all information som är tillgänglig om toxicitet hos patienter behandlade med 5-fluorouracil, inklusive nya ståndpunktsdokument från det europeiska samfundet och uppdaterad onkologisk riktlinje, anser PRAC att en varning i avsnitt 4.4 ska läggas till för att beskriva den typ av kardiotoxicitet som observerats och varna för att dessa är vanligare hos patienter som får kontinuerlig infusion. Och uppmana till övervakning av hjärtfunktion under behandling och utsättning av behandling vid svår kardiotoxicitet. Varningen ska också informera om att tidigare kransartärsjukdom kan vara en riskfaktor för hjärtbiverkningar. Försiktighet ska således iakttas vid behandling av patienter som upplever bröstsmärta under behandling, eller patienter med en anamnes på hjärtsjukdom. Texten ska även visa att det finns ett orsakssamband mellan behandling med 5-fluorouracil och fall av hjärtstillestånd och perikardit. Dessa ska inkluderas som läkemedelsbiverkningar i produktinformationen. Baserat på data från litteraturen och spontan rapportering anser PRAC att det finns ett orsakssamband mellan behandling med 5-fluorouracil och perikardit. Dessa läkemedelsbiverkningar ska inkluderas i produktinformationen med ingen känd frekvens.

Fallrapporter om hjärtstillestånd, febril neutropeni och infektioner efter behandling med 5-fluorouracil har identifierats. Dessa läkemedelsbiverkningar ska inkluderas i produktinformationen för 5-fluorouracil (intravenös administrering).

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för 5-fluorouracil (intravenös administrering) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller 5-fluorouracil (intravenös administrering) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (intravenös administrering) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

- **Hos patienter med känd total avsaknad av aktivitet av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) (se avsnitt 4.4)**

- Avsnitt 4.4

Varningar ska läggas till enligt följande:

Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet har associerats med fluoropyrimidinbehandling, inklusive myokardinfarkt, angina, arytmier, myokardit, kardiogen chock, plötsligt dödsfall och elektrokardiografiska förändringar (inklusive mycket sällsynta fall av QT-förlängning). Dessa biverkningar är vanligare hos patienter som får kontinuerlig infusion av 5-fluorouracil snarare än bolusinjektion. Tidigare anamnes på kransartärsjukdom kan vara en riskfaktor för hjärtbiverkningar. Försiktighet ska således iakttas vid behandling av patienter som upplever bröstsmärta under behandling, eller patienter med en anamnes på hjärtsjukdom. Hjärtfunktion ska kontrolleras regelbundet under behandling med fluorouracil. Vid svår kardiotoxicitet ska behandlingen sättas ut.

[...]

Encefalopati

Fall av encefalopati (inklusive hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati) som associeras med behandling med 5-fluorouracil har rapporterats efter godkännande för försäljning. Tecken eller symtom på encefalopati är förändrad mental status, förvirringstillstånd, desorientering, koma eller ataxi. Om en patient utvecklar något av dessa symtom, gör uppehåll i behandlingen och testa omedelbart ammoniaknivåerna i serum. Vid förhöjda ammoniaknivåer i serum ska ammoniaksänkande behandling sättas in.

Försiktighet är nödvändig vid administrering av fluorouracil till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion kan ha en ökad risk för hyperammonemi och hyperammonemisk encefalopati.

[...]

Brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

I sällsynta fall har oväntad, svår toxicitet (t.ex. stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet) i samband med 5-fluorouracil tillskrivits en brist på DPD-aktivitet.

Patienter med låg eller avsaknad av DPD-aktivitet, ett enzym inblandat i nedbrytning av fluorouracil, löper en ökad risk för svåra, livshotande eller dödliga biverkningar orsakade av fluorouracil. Trots att DPD-brist inte kan definieras exakt är det känt att patienter med vissa homozygota eller vissa sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD

genlokus (t.ex. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3-varianter), vilka kan orsaka total eller nästan total avsaknad av DPD enzymatisk aktivitet (som bestämts genom laboratorieanalyser), har den största risken för livshotande eller dödlig toxicitet och ska inte behandlas med 5-fluorouracil (se avsnitt 4.3). Ingen dos har visat sig säker för patienter med total avsaknad av DPD-aktivitet.

Patienter med vissa heterozygota DPYD-varianter (inklusive DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3-varianter) har visats ha ökad risk för svår toxicitet vid behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen DPYD*2A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1 % för c.1679T>G. Genotypning av dessa alleler rekommenderas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår toxicitet. Data om frekvensen av dessa DPYD-varianter hos andra populationer än den kaukasiska är begränsad. Det går inte att utesluta att andra sällsynta varianter också kan vara associerade med en ökad risk för svår toxicitet.

Patienter med partiell DPD-brist (såsom patienter med heterozygota mutationer i DPYD-genen) och där fördelarna av 5-fluorouracil anses överväga riskerna (med hänsyn till lämpligheten för en alternativ icke-fluoropyrimidin kemoterapeutisk regim), måste behandlas med extrem försiktighet och täta kontroller med dosjustering enligt toxicitet ska ske. En minskning av startdosen hos dessa patienter kan övervägas för att undvika allvarlig toxicitet. Data för att rekommendera en specifik dos till patienter med partiell DPD-aktivitet uppmätt med specifikt test är otillräckliga. Det har rapporterats att DPYD*2A, c.1679T>G-varianter leder till en större minskning av enzymatisk aktivitet jämfört med andra varianter med en större risk för biverkningar. Konsekvenserna av en minskad dos på effekten är i nuläget osäkra. I avsaknad av allvarlig toxicitet kan dosen ökas samtidigt som patienten kontrolleras noggrant.

Patienter som testats negativt för ovan angivna alleler kan fortfarande löpa risk för allvarliga biverkningar.

Hos patienter med okänd DPD-brist som behandlas med 5-fluorouracil samt hos patienter som testar negativt för specifika DPYD-varianter kan livshotande toxiciteter som visar sig som akut överdosering uppkomma (se avsnitt 4.9). Vid akut toxicitet av grad 2-4 måste behandling sättas ut omedelbart. Permanent utsättning ska övervägas baserat på klinisk bedömning av insättandet, varaktigheten och svårighetsgraden av den observerade toxiciteten.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Blodet och lymfsystemet med frekvensen vanliga:

- **febril neutropeni**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Infektioner och infestationer med frekvensen mycket vanliga:

- **infektioner**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Hjärtat med frekvensen mycket sällsynta:

- **hjärtstillestånd**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Hjärtat med ingen känd frekvens:

- **perikardit**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Centrala och perifera nervsystemet med ingen känd frekvens:

- **hyperammonemisk encefalopati**

Om tillämpligt ska beskrivningen av följande biverkning(ar) ändras under organsystemet Centrala och perifera nervsystemet:

- leukoencefalopati inklusive ataxi, akut cerebellärt syndrom, dysartri, förvirringstillstånd, desorientering, myasteni, afasi, konvulsioner eller koma ~~hos patienter som får stora doser av 5-FU och hos patienter med DPD-brist~~
- Avsnitt 4.9

Eventuell referens till det faktum att ingen antidot finns ska raderas.

- Avsnitt 5.2

Följande ska läggas till:

5-fluorouracil kataboliserar av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) till det betydligt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoroureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av β -ureidopropionas till en α -fluoro- β -alanin (FBAL) som utsöndras i urinen. Aktiviteten av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande steget. Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet av 5-fluorouracil (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du använder [läkemedlets namn]

Använd inte [läkemedlets namn]:

- om du vet att du inte har någon aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder [läkemedlets namn]

- **om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis saknar aktivitet hos dig**
- **om du har problem med hjärtat. Tala om för läkaren om du känner smärta i bröstet under behandlingen.**

DPD-brist: DPD-brist är ett sällsynt medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem om du inte får vissa läkemedel. Om du har en okänd DPD-brist och tar fluorouracil kan du ha en ökad risk för akuta och tidig uppkomst av svåra former av de biverkningar som anges i avsnitt 4 Eventuella biverkningar. Kontakta omedelbart läkare om du är orolig för någon av biverkningarna eller om du noterar ytterligare biverkningar som inte anges i denna information (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Kontakta omedelbart vårdpersonal om du drabbas av följande tecken eller symtom: ny uppkomst av förvirringstillstånd, desorientering eller på annat sätt förändrad mental

status, problem med balans eller koordination, synstörningar. Dessa kan vara tecken på hjärnsjukdom som kan leda till koma och dödsfall om det inte behandlas.

4. Eventuella biverkningar

Om något av följande uppkommer, ska du omedelbart kontakta läkare:

[...]

- bröstsmärtor

- andnöd

[...]

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- infektioner

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

[...]

- lågt antal vita blodkroppar med feber

[...]

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

[...]

- hjärtstillestånd

[...]

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

[...]

- hyperammonemisk encefalopati (nedsatt funktion i hjärnan till följd av ökad halt ammoniak)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	03 november 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02 januari 2019