

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) fluoruracilu (intravenózní podání), byly přijaty tyto vědecké závěry:

Dostupné údaje o deficitu DPD, jakož i přínosy a omezení předběžné genotypizace u pacientů léčených fluoruracilem a jeho prekurzorem kapecitabinem byly projednány na úrovni EU v roce 2017 (PRAC minutes July 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). Výbor PRAC usoudil, že informace o přípravných obsahujících fluoruracil (intravenózní podání) mají být aktualizovány tak, aby obsahovaly informace o deficitu DPD a genotypizaci DPYD v souladu se závěry tohoto hodnocení.

Jakékoli informace o tom, že neexistuje žádné specifické antidotum mají být odstraněny z bodu 4.9 souhrnu údajů o přípravku (SmPC), protože by tak nebyly v souladu s údaji z odborných publikací.

Kromě toho údaje z daného intervalu hlášení, kumulativní data, hlášení z odborných publikací a pravděpodobný mechanismus účinku naznačují, že existuje možná souvislost mezi léčbou fluoruracilem (intravenózní podání) a hyperamonemickou encefalopatií. Klinická prognóza hyperamonemické encefalopatie, stejně jako známé riziko leukoencefalopatie, je vysoce závislá na včasné diagnostice stavu a okamžité léčbě. Proto má být přidáno obecné varování, které by zajistilo včasné rozpoznání a léčbu. Možný mechanismus a podíl pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater v případech hyperamonemické encefalopatie podporuje, že se může jednat o rizikové faktory pro tento nežádoucí účinek. To by se mělo odrazit v bodu 4.4. Hyperamonemická encefalopatie má být uvedena také v bodu 4.8 SmPC. Znamé riziko vzniku leukoencefalopatie je u pacientů užívajících vysoké dávky FU a u pacientů s deficitem DPD. Zatímco údaje jsou omezené, informace z odborných publikací neumožňují vyloučit, že se může jednat také o riziko u nižších dávek nebo u pacientů bez deficitu DPD. Stávající znění v bodu 4.8 mají být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Srdeční poruchy jsou důležitým identifikovaným rizikem fluoruracilu. Vzhledem k veškerým dostupným informacím o kardiotoxicitě u pacientů léčených fluoruracilem, včetně nedávno vzniklého evropského pozičního dokumentu a aktualizovaného pokynu pro onkologii, výbor PRAC usoudil, že varování má být uvedeno v bodu 4.4 za účelem popsat typ pozorované kardiotoxicity a varovat, že jsou častější u pacientů dostávajících kontinuální infuzi a upozornit na nutnost monitorování srdeční funkce během léčby a přerušeni léčby v případě závažné kardiotoxicity. Toto varování má rovněž informovat o tom, že předchozí anamnéza onemocnění koronární arterie může být rizikovým faktorem nežádoucích účinků týkajících se srdce. Proto je třeba věnovat pozornost léčbě pacientů s bolestí na hrudi v průběhu léčby nebo pacientů s diagnostikovaným onemocněním srdce a zároveň poukázat na příčinný vztah mezi léčbou fluoruracilem a případy srdeční zástavy a perikarditidy. Tyto informace mají být zahrnuty jako nežádoucí účinky v informacích o přípravku. Na základě údajů z odborných publikací a spontánního hlášení se výbor PRAC domnívá, že mezi léčbou fluoruracilem a perikarditidou existuje příčinná souvislost. Tyto nežádoucí účinky mají být zahrnuty do informací o přípravku s neznámou četností.

Byly hlášeny případy zástavy srdce, febrilní neutropenie a infekce v návaznosti na léčbu fluoruracilem. Tyto nežádoucí účinky mají být zahrnuty do informací o přípravných obsahujících fluoruracil (intravenózní podání).

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fluoruracilu (intravenózní podání) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fluoruracil (intravenózní podání) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem fluoruracil (intravenózní podání) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Kontraindikace mají být doplněny následovně:

- **U pacientů se známou úplnou nepřítomností aktivity dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4)**

- Bod 4.4

Je třeba přidat následující varování:

Kardiotoxicita

S léčbou fluorpyrimidinem byla spojena kardiotoxicita, včetně infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmií, myokarditidy, kardiogenního šoku, náhlé smrti a elektrokardiografických změn (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky jsou častější u pacientů, kteří dostávají kontinuální infuzi fluoruracilu, než bolusovou injekci. Předchozí anamnéza onemocnění koronární arterie může být rizikovým faktorem kardiálních nežádoucích účinků. Proto je třeba věnovat pozornost léčbě pacientů s bolestí na hrudi v průběhu léčby nebo pacientům, kteří mají v anamnéze onemocnění srdce. Během léčby fluoruracilem má být pravidelně monitorována funkce srdce. V případě závažné kardiotoxicity má být léčba přerušena.

[...]

Encefalopatie

Případy encefalopatie (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie) spojené s léčbou fluoruracilem byly hlášeny z postmarketingových zdrojů. Známky nebo symptomy encefalopatie jsou pozměněný duševní stav, zmatenost, dezorientace, kóma nebo ataxie. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, okamžitě zastavte léčbu a zkontrolujte sérové hladiny amoniaku. V případě zvýšených hladin amoniaku v séru je třeba zahájit léčbu, která sníží amoniak.

Při podávání fluoruracilu pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je nutná opatrnost. Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater mohou mít zvýšené riziko hyperamonemie a hyperamonemické encefalopatie.

[...]

Deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD)

Výjimečně se vyskytující neočekávaná závažná toxicita (např. stomatitida, průjem, mukozitida, neutropenie a neurotoxicita) spojená s fluoruracilem byla přisuzována nedostatku aktivity DPD.

Pacienti s nízkou nebo nepřítomnou aktivitou DPD, enzymem podílejícím se na degradaci fluoruracilu, jsou vystaveni zvýšenému riziku těžkých, život ohrožujících nebo fatálních nežádoucích účinků způsobených fluoruracilem. Přestože není možné přesně definovat nedostatek DPD, je známo, že pacienti s určitými homozygotními nebo určitými mutacemi heterozygotních sloučenin v genu lokusu DPYD (např. varianty DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A /HapB3), které mohou způsobit úplnou nebo téměř úplnou nepřítomnost enzymatické aktivity DPD (stanovené laboratorními testy), mají nejvyšší riziko život ohrožující nebo fatální toxicity a nemají být léčeni fluoruracilem (viz bod 4.3). U pacientů s úplnou nepřítomností aktivity DPD nebyla bezpečnost prokázána.

U pacientů s určitými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bylo prokázáno zvýšené riziko těžké toxicity při léčbě fluorpyrimidinem.

Frekvence heterozygotního DPYD*2A genotypu v genu DPYD u kavkazských pacientů je přibližně 1%, 1,1% pro c.2846A>T, 2,6-6,3% pro varianty c.1236G> A/HapB3 a 0,07 až 0,1% pro c.1679T> G. Pro identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké toxicity je doporučena genotypizace těchto alel. Údaje o frekvenci těchto variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. Nelze vyloučit, že další vzácné varianty mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem těžké toxicity.

U pacientů s částečným deficitem DPD (jako jsou pacienti s heterozygotními mutacemi v genu DPYD), u kterých se má za to, že přínosy fluoruracilu převáží rizika (s přihlédnutím k vhodnosti alternativního chemoterapeutického režimu bez fluorpyrimidinu), musí být léčeni s velkou opatrností a častým sledováním s úpravou dávky podle toxicity. Aby se zabránilo závažné toxicitě, může se u těchto pacientů snížit počáteční dávka. Neexistují dostatečné údaje, aby se doporučila specifická dávka u pacientů s částečnou DPD aktivitou měřenou specifickým testem. Bylo zjištěno, že varianty DPYD*2A, c.1679T> G vedou k většímu snížení enzymatické aktivity ve srovnání s jinými variantami s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Důsledky snížené dávky na účinnost jsou v současné době nejisté. Proto při absenci závažné toxicity může být při pečlivém sledování pacienta dávka zvýšena.

Pacienti, kteří jsou pro výše uvedené alely negativní, mohou mít stále riziko těžkých nežádoucích účinků.

U pacientů s nerozpoznaným deficitem DPD léčených fluoruracilem a také u těch pacientů, u kterých vyšel negativní test na specifické DPYD varianty, se mohou objevit život ohrožující toxické projevy projevující se jako akutní předávkování (viz bod 4.9). V případě akutní toxicity stupně 2 - 4 musí být léčba okamžitě přerušena. Trvalé přerušení léčby má být zváženo na základě klinického hodnocení nástupu, trvání a závažnosti pozorovaných toxických účinků.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému s frekvencí časté:

- **febrilní neutropie**

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Infekce a infestace s frekvencí velmi časté:

- **infekce**

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí velmi vzácné:

- **zástava srdce**

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí není známo:

- **perikarditida**

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy nervového systému s frekvencí není známo:

- **hyperamonemická encefalopatie**

Je-li to vhodné, měl by se popis následujících nežádoucích účinků změnit v třídě orgánových systémů Poruchy nervového systému:

- leukoencefalopatie zahrnující ataxii, akutní cerebrální syndrom, dysartrii, zmatenost, dezorientaci, myastenii, afázii, konvulze nebo kóma u pacientů, kteří užívají vysoké dávky 5-FU a u pacientů s nedostatkem DPD

- Bod 4.9

Jakákoliv zmínka o tom, že neexistuje žádné specifické antidotum má být vymazána.

- Bod 5.2

Následující část by měla být přidána:

Fluoruracil je katabolizován enzymem dihydropyrimidin dehydrogenázou (DPD) na mnohem méně toxický dihydrofluoruracil (FUH2). Dihydropyrimidináza štěpí pyrimidinový kruh, čímž se získá kyselina fluorureidopropionová (FUPA). Konečně beta-ureidopropionáza štěpí FUPA na alfa-fluor-beta-alanin (FBAL), který se vylučuje močí. Aktivita dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) je krokem omezujícím rychlost. Nedostatek DPD může vést ke zvýšené toxicitě fluoruracilu (viz body 4.3 a 4.4).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Nepoužívejte přípravek [název přípravku]:

- **jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD)**

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku [název přípravku] se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- **jestliže víte, že máte částečný nedostatek aktivity enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD)**
- **jestliže máte problémy se srdcem. Informujte svého lékaře, pokud během léčby máte bolest na hrudi.**

Nedostatek DPD: Nedostatek DPD je vzácný stav vyskytující se při narození, který obvykle není spojen se zdravotními problémy, pokud nedostanete určité léky. Pokud máte nerozpoznaný nedostatek DPD a používáte fluoruracil, máte zvýšené riziko akutního časného nástupu těžkých forem nežádoucích účinků uvedených v bodu 4. Možné nežádoucí účinky. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud máte obavy z některého z nežádoucích účinků nebo pokud zaznamenáte jakékoliv další nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky).

Okamžitě kontaktujte svého poskytovatele zdravotní péče, pokud zaznamenáte následující známky nebo příznaky: nový výskyt zmatenosti, dezorientaci nebo jinak změněný duševní stav, potíže s rovnováhou nebo koordinací, poruchy zraku. Mohou to být příznaky onemocnění mozku (encefalopatie), které pokud se neléčí, může vést ke kómatu a úmrtí.

4. Možné nežádoucí účinky

Pokud se kterýkoli z následujících stavů vyskytne, okamžitě informujte svého lékaře:

[...]

- **bolest na hrudi**

- **dušnost**

[...]

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- **infekce**

Časté: může postihnout až 1 z 10 pacientů

[...]

- nízký počet bílých krvinek doprovázený horečkou

[...]

Méně časté: může postihnout až 1 ze 100 pacientů

Vzácné: může postihnout až 1 z 1000 pacientů

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

[...]

- zástava srdce

[...]

Není známo: z dostupných údajů nelze četnost určit

[...]

- hyperamonemická encefalopatie (porucha funkce mozku způsobená zvýšeným amoniakem)

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

| | |
|---|--------------------------------------|
| Schválení závěrů skupinou CMDh: | na zasedání skupiny CMDh v září 2018 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům: | 3. listopadu 2018 |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 2. ledna 2019 |