

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for 5-fluoruracil (intravenøs anvendelse) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de foreliggende data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og positiv dechallenge og/eller rechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og kutan lupus erythematosus i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Ud fra de tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge og/eller rechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom) i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Ud fra de tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge og/eller rechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og pneumatosis intestinalis i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, og positiv dechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og posterior reversibel encefalopatisk syndrom (PRES) i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Ud fra de tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, og positiv dechallenge, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og lactatacidose i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Ud fra de foreliggende data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluoruracil (intravenøst) og tumorlysesyndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for 5-fluoruracil (intravenøs anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøs anvendelse), forbliver uændret, under forudsætning af at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende 5-fluoruracil (intravenøs anvendelse) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og

ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Advarsler bør tilføjes og ændres som følger:

Kardiotoksicitet

Kardiotoksicitet er blevet sat i forbindelse med behandling med fluoropyrimidin, herunder myokardieinfarkt, angina, arytmier, myokarditis, kardiogent shock, pludselig død, **stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)** og elektrokardiografiske ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger er mere almindelige hos patienter, der får kontinuerlig infusion af 5-FU i stedet for bolusinjektion. Tidligere koronararteriesygdom kan være en risikofaktor for **visse** kardiale bivirkninger. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter, som har haft bryst smerter under behandlingsforløbet, eller patienter med tidligere hjertesygdom. Hjertefunktionen bør overvåges regelmæssigt under behandling med 5-FU. I tilfælde af alvorlig kardiotoksicitet bør behandlingen afbrydes.

Encefalopati

Der er fra kilder efter markedsføring indberettet tilfælde af encefalopati (herunder hyperammonæmisk encefalopati, leukoencefalopati, **posterior reversibel encefalopatisk syndrom [PRES]**) forbundet med behandling med 5-fluoruracil. Tegn eller symptomer på encefalopati er ændret mental tilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en patient udvikler nogen af disse symptomer, skal behandlingen seponeres, og serum-ammoniakkoncentrationen skal straks testes. I tilfælde af forhøjet serum-ammoniakkoncentration initieres ammoniak-sænkende behandling. **Hyperammonæmisk encefalopati forekommer ofte sammen med lactacidose.**

Tumorlysesyndrom

Der er fra kilder efter markedsføring indberettet tilfælde af tumorlysesyndrom forbundet med fluoruracilbehandling. Patienter med øget risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. med nedsat nyrefunktion, hyperurikæmi, stor tumorbyrde eller hurtig progression) bør overvåges tæt. Forebyggende foranstaltninger (f.eks. hydrering og korrektion af højt urinsyre niveau) bør overvejes.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen hud og subkutane væv med hyppigheden ikke kendt:

kutan lupus erythematosus

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen hjerte med hyppigheden ikke kendt:

stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen mave-tarm-kanalen med hyppigheden ikke kendt:

pneumatosis intestinalis

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen nervesystemet med hyppigheden ikke kendt:

posterior reversibel encefalopatisk syndrom (PRES)

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen metabolisme og ernæring med hyppigheden ikke kendt:

lactatacidose

tumorlysesyndrom

Indlægsseddel

Pkt. 4

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Hudbetændelse, der giver røde skællende pletter, evt. sammen med ledsmerter og feber (kutan lupus erythematosus [CLE])

Hjertesygdom, der giver brystmerter, kortåndethed, svimmelhed, besvimelse, uregelmæssig hjerterytme (stresskardiomyopati)

Luft i tarmvæggen

Alvorlig tilstand med vejrtrækningsbesvær, opkastning og mavesmerter med muskelkramper (lactatacidose)

Tilstand karakteriseret ved hovedpine, forvirring, krampeanfald og synsforstyrrelser (posterior reversibel encefalopatisk syndrom [PRES])

Alvorlig komplikation ved hurtig nedbrydning af kræftceller, der medfører et højt indhold af urinsyre, kalium og fosfat (tumorlysesyndrom)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	31. oktober 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. december 2021