

Bilag I

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for 5-fluorouracil (i.v. brug) er de videnskabelige konklusioner følgende:

I betragtning af tilgængelige data om hypertriglyceridæmi, ekstravasation, colitis, enterocolitis, vitamin B1-mangel, Wernickes encefalopati og fejldiagnosticering af DPD-mangel (dihydropyrimidindehydrogenase-mangel) fra litteraturen, spontane indberetninger, der i nogle tilfælde inkluderer en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og/eller rechallenge og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, konkluderede PRAC, at en årsagssammenhæng mellem 5-fluorouracil (i.v. brug) og hypertriglyceridæmi, ekstravasation, colitis, enterocolitis, vitamin B1-mangel, Wernickes encefalopati og fejldiagnosticering af DPD-mangel er i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for præparater, der indeholder 5-fluorouracil (til intravenøs brug), skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået anbefalingen fra PRAC tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for 5-fluorouracil (i.v. brug) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende 5-fluorouracil (i.v. brug) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

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

Ændringer, der skal indføre i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres som følger:

Testning for DPD-mangel

Testning af fænotype og/eller genotype inden initiering af behandling med 5-fluorouracil anbefales, på trods af usikkerhed om optimale testmetoder før behandling. Der skal tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.

Nedsat nyrefunktion kan føre til øgede uracilniveauer i blodet, hvilket medfører en øget risiko for fejldiagnosticering hos patienter med DPD-mangel med moderat eller svær nyreinsufficiens.

[...]

Fænotypisk karakterisering af DPD-mangel

Ved fænotypisk karakterisering af DPD-mangel anbefales måling af præterapeutisk blodniveauer af det endogene DPD-substrat uracil (U) i plasma. Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling er forbundet med en øget risiko for toksicitet. På trods af usikkerheder omkring uracil-grænseværdier, der definerer fuldstændig og delvis DPD-mangel, skal et uracil-niveau i blodet ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml betragtes som indikativ for delvis DPD-mangel og forbindes med øget risiko for fluorpyrimidintoksicitet. Et uracil-niveau i blodet ≥ 150 ng/ml skal betragtes som indikativ for fuldstændig DPD-mangel og forbindes med en risiko for livstruende eller dødelig fluorpyrimidintoksicitet. **Blodniveauer af uracil bør fortolkes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se 'Test for DPD-mangel' ovenfor).**

Encephalopati

Tilfælde af encefalopati (herunder hyperammonæmisk encefalopati, leukoencefalopati, posterior reversibelt encefalopatisyndrom [PRES], **Wernickes encefalopati**), der er forbundet med 5-fluorouracil-behandling, er blevet indberettet fra kilder efter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er ændret mentaltilstand, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en patient udvikler nogen af disse symptomer, pauseres behandlingen og der tages straks prøve af serumkoncentrationer af ammonium **og vitamin B1**. I tilfælde af forhøjede serumkoncentrationer af ammonium **eller vitamin B1-mangel** initieres der straks ammoniumreducerende **passende** behandling. Hyperammonæmisk encefalopati opstår ofte sammen med laktacidose.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklasse Metabolisme og ernæring med hyppighed ikke kendt:

- **Hypertriglyceridæmi**
- **Vitamin B1-mangel**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklasse Psykiske forstyrrelser med hyppighed ikke

kendt:

- **Wernickes encefalopati**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklasse Mave-tarm-kanalen med hyppighed ikke kendt:

- **Enterocolitis**
- **Colitis (inklusive nekrotiserende colitis)**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklasse Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet med hyppighed ikke kendt:

- **Lokal reaktion forårsaget af ekstravasation (smerte, hævelse, erytem)**

Indlægsseddel

Der foreslås ikke en opdatering af punkt 2 svarende til opdateringerne i pkt. 4.4 i produktresuméet. Aktuell information om encefalopati og DPD-mangel er tilstrækkelig.

- **Punkt 4. Bivirkninger**

Ikke kendt: der er ingen data om hyppigheden

- **Høje blodniveauer af triglycerider, en type fedt**
- **Smerter, rødme eller hævelse på infusionsstedet under eller kort tid efter injektionen/infusionen (kan skyldes, at injektionen ikke går ordentligt ind i blodåren)**
- **Vitamin B1-mangel og Wernickes encefalopati (hjerneskode forårsaget af vitamin B1-mangel)**
- **Betændelse i tynd- og tyktarmen, der forårsager smerter og diarré, som kan medføre dødt tarmvæv (colitis, enterocolitis)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	03. november 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	04. januar 2025