

**Viðauki IV**  
**Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

5-flúórasíl (5FU) er hliðstætt pýrimídíni sem hindrar af kappsemi ensímið týmínþétti (TS), og myndar þar með týmínskort sem stafar af hömlun á sameiningu og frumueituráhrifum deoxýríbósakjarnsýru (DNA). Það kemur einnig í veg fyrir, í minna magni, mótun ríbósakjarnsýru. Ummerki þessara áhrifa má aðallega sjá í ört vaxandi frumum og getur leitt til dauða frumna.

Tvívatnsþyrimídín vetnissvíftir (DPD) er hlutfallslegt takmarkandi skref frálífunar 5-flúórasíls og gegnir mikilvægu hlutverki í útrýmunarmunstrum 5-flúórasíls (og annara tengdra efna). Meðferð sjúklunga með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti með flúórasíl eða tengdum efnum geta þar af leiðandi komið fram í alvarlegri eða banvænni eiturvirkni.

Þótt að skortur á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti sé þekkt áhætta við notkun þessara vara og að mælt sé með erfðafræðilegum prófunum við skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti sem notaðar eru til að bera kennsl á krabbamein, þá er í dag engin skylda til forskimunar á skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti áður en meðferð hefst.

Á árinu 2014, stofnaði franska krabbameinsstofnunin (INCA) og setti af stað þriggja ára klínískt rannsóknarverkefni á sjúkrahúsi (PHRC) FUSAFE (2015-2017), í samvinnu við franska hópinn fyrir klíníska lyfjafræði æxla (GPCO-Unicancer) og frönsku lyfjaerfðafræðisamtökin (RNPGx). Markmið FUSAFE var að útfæra ráðleggingar frá háskólum til þess að heimila örugga lyfseðla fyrir flúorþyrimídíni, sem byggja á forleit á skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti.

Á árinu 2018, hrinti franska krabbameinstofnunin í framkvæmd ítarlegu yfirliti yfir öll þau gögn sem í boði voru er tengdust forprófunum til þess að greina skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti, og í desember 2018 gaf hún út nákvæmar ráðleggingar um þær aðferðir sem voru mest viðeigandi til skimunar á skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti með tilliti til þáverandi starfsemi innan klínískra rannsókna á æxlum og meðhöndlun þeirra.

Byggt á þessum ráðleggingum, þá taldi franska lyfjastofnunin (ANSM) að vöruupplýsingar kerfabundins flúórasíls og fylgilyfja þess (kapesítabín og tegafúr) endurspeglu ekki núverandi sannanir á mismunandi skimunarprófunum til þess að greina skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti og, þann 13. mars 2019, hrinti Frakkland af stað tilvísun undir grein 31 í tilskipun 2001/83/EC sem stafaði af gögnum úr lyfjagát, og fóru fram á að áhættumatsnefnd um lyfjagát (PRAC) myndi meta þörf á að grípa til aðgerða á grundvelli Evrópusambandsins varðandi greiningu á sjúklungum með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvífti, (sérstaklega í gegnum arfgerðargreiningu og/eða birtingu arfgerðar), hjá sjúklungum sem höfðu fengið meðferð með kerfabundnu flúórasíli og efnum tengdum flúórasíli (kapesítabín og tegafúr), og að gefin væri út tilmæli um hvort að ætti að viðhalda, breyta, fresta eða endurvekja viðeigandi heimildir til markaðssetningar.

Af áhættu við kerfabundina nálægð við 5-flúórasíl eftir framkvæmd staðbundinnar framsetningar eða eftir að ekki var hægt að undanskilja að fullu efnaskipti flúsýtosíns, hefur áhættumatsnefnd um lyfjagát ennfremur samþykkt á allsherjarfundi sínum í Mars 2019 að víkka út umfang tilvísunarframkvæmdar til þess að telja með þessar vörur í yfirlitinu.

Áhættumatsnefndin um lyfjagát samþykkti tilvísun þann 12. mars 2020 sem var svo skoðuð hjá Lyfjastofnun Evrópu, í samræmi við grein 107k í tilskipun 2001/83/EC.

## Samantekt á vísindalegu mati áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar (PRAC)

5-flúórasíl utan meltingarveggar ásamt tengdum efnum s.s. kapesítabín og tegafúr eru kerfabundin flúorþyrimídín sem eru notuð víðsvegar við rannsóknir á æxlum og meðhöndlun þeirra sem uppistaða mikils hlutfalls núverandi heilbrigðisregla lyfjameðferðar sem nær yfir vítt svið krabbameina.

5-Flúorúrasíl er einnig í boði sem staðbundin framsetning meðferðarinnar fyrir fullorðna sjúklinga með heilbriggt ónæmiskerfi sem eru með lítið áberandi eða/og miðlungs þykka ofhyrnda geislunarhyrningu (stig I/II), ásamt því að meðhöndla vörtur (5-flúorúrasíl, 0,5% upplausn) eða meðferð yfirborðslegra for-illkynja og illkynja húðskemmda; húðsiggs að meðtöldu elliaeru, efnavirku og sem inniheldur arsenik, húðkrabbameins sem vex ört, Bowen sjúkdóms og yfirborðslegra yfirborðsfrumna krabbameins (5-FU, 5% krem).

Bent er sérstaklega á flúsýtosín (5-FC), annað fylgilyf 5-flúorúrasíls, fyrir alvarlegar kerfabundnar sveppasýkingar með smitnæmum sýklum.

Tvívatnspýrimídín vetnissvift er megin efnaskiptaensím 5-flúorúrasíls (80-85% af frálífunarhreinsun). Virkni þess er háð viðamiklum breytileika, sem skilar sér í mögulegum röðunum skorts á ensímum sem ná yfir tap á virkni einsíma að hluta til eða í heild. Skortur á tvívatnspýrimídín vetnissvifti er tengdur að hluta til við erfðafræðilega fjölbreytni í geninu DPYD en getur einnig komið til vegna annara ástæðna. Útbreiðsla skorts á tvívatnspýrimídín vetnissvifti að hluta til eða í heild á meðal allra íbúa er mismunandi á milli ólíkra heimilda og hefur verið áætluð um það bil 3%-9% og 0,01%-0,3%, í áður nefndri röð.

Meðferð sjúklinga með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti með 5-flúorúrasíl eða tengdum efnum getur skilað sér í alvarlegum og lífshættulegum hliðarverkunum s.s. alvarlegum niðurgangi, munnbólgu, daufkýrningafæð og taugaskemmdum. Eituráhrif sem tengjast flúorþýramidíni í sjúklingum með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti virðast hafa samsvörun á milli virkni tvívatnspýrimídín vetnissvifts og sterkustu, of lífshættulegum eða dauðsvaldandi, eituráhrifum í sjúklingum með fullkominn skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti. Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar hefur þar af leiðandi þá skoðun að jafnvægi ávinnings og áhættu af 5-flúorúrasíli utan meltingarvegar og tengdu efnunum kapesítabín, tegafúr og flúsýtosín er ekki hagstætt fyrir sjúklinga með fullkominn skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti, og þar af leiðandi ættu þessar lyfjavörur að vera frábendlaðar sjúklingum sem þekkt er að eru með fullkominn skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti.

Klíníska staðan er ekki eins skýr í málum þegar virkni tvívatnspýrimídín vetnissvifts tapast að hluta. Skortur á tvívatnspýrimídín vetnissvifti að hluta er einnig tengdur aukinni áhættu á alvarlegum eituráhrifum, en þegar önnur viðeigandi meðferð er ekki til staðar, þá gætu sjúklingar fengið meðhöndlun með aðgát. Minnkun á skammtastærð gæti verið tekin til greina.

Til þess að meta aðferðir til þess að auðkenna sjúklinga með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti að hluta til eða í heild áður en meðferð hefst og til að draga úr áhættu á alvarlegum lífshættulegum eituráhrifum, hefur áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar skoðað gögn sem lögð voru fram á meðan á tilvísunum stóð af markaðsleyfishöfum vegna þeirra vara sem eiga hlut að máli í tengslum við áhættu eituráhrifa sem tengjast skorti á tvívatnspýrimídín vetnissvifti og í tengslum við mismunandi skimunaraðferðir sem eru í boði eins og er til þess að auðkenna sjúklinga með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti, ásamt greiningu á gögnum frá EudraVigilance af Lyfjastofnun Evrópu og inngrípum frá þriðja aðila. Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar tók einnig til greina niðurstöðu frá ráðfærslu við vísindalega ráðgefandi hópa á rannsóknum á æxlum og meðhöndlum þeirra og lyfjaerfðafræðilegum starfandi hópum Lyfjastofnunar Evrópu.

Auðkenning sjúklinga með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti að hluta til eða í heild getur veitt leiðbeinandi ákvörðun um hvaða sjúklinga skal ekki meðhöndla með flúrþýramidíni og hvaða sjúklinga skal meðhöndla með minnkuðum lyfjaskammti, vegna aukinnar áhættu á alvarlegum eða lífshættulegum eituráhrifum. Arfgerðargreining og birting arfgerðar eru til dagsins í dag talin vera besta mögulega aðferð til auðkenningar sjúklinga með skort á tvívatnspýrimídín vetnissvifti en báðar meðferðir hafa einhverjar takmarkanir.

Arfgerðargreining getur einungis greint skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti sem tengist prófuðum DPYD afbrigðum, þótt að það virðist vera svo að önnur sjaldgæf eða óþekkt DYPD afbrigði, eða þættir sem eru ekki erfðafræðilegir, gætu einnig tekið þátt í minnkaðri virkni tvívatnsþyrimídín vetnissvifts. Þar að auki getur DPYD arfgerðargreining og virkni tvívatnsþyrimídín vetnissvifts einungis tengst hóflega. Margir sjúklingar með arfblandna DPYD arfgerðargreiningu hafa sýnt fram á venjulega virkni tvívatnsþyrimídín vetnissvifts og þar af leiðandi gætu þeir verið ranglega greindir jákvæðir. Samt sem áður, á meðal þeirra skimunaraðferða sem í boði eru á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti, er arfgerðargreining auðveldust í framkvæmd, kröftugust og sú aðferð sem er best framkvæmd.

Birting arfgerðar á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti gæti komist yfir þessar áskoranir með beinum mælingum á innbyggðum hvarfefnum úrasíls (U) í tvívatnsþyrimídín vetnissvifti. Samt sem áður er óvissa um lokunarstig úrasíls sem skilgreinir skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti að hluta til eða heild, þar sem hún hefur ekki verið skilgreind hvað það varðar. Þar að auki, þá vantar traust gögn bæði um öryggi og skilvirkni á leiðréttum lyfjaskömmtum í framhaldi af niðurstöðum á birtingu arfgerðar á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti.

Í fjarveru gagna sem bera saman báðar aðferðir, þá lagði áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar fram að taka skyldi bæði til greina í SmPC sem mögulegar nálganir til þess að auðkenna sjúklinga með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti.

Prófanir á formeðferð á sjaldgæfum stökkbreytingum á DPYD geninu getur greint sjúklinga með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti.

Þau fjögur afbrigði DPYD c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta valdið því að virknieiginleiki ensíma tvívatnsþyrimídín vetnissvifts getur horfið að hluta til eða heild. Önnur sjaldgæf afbrigði geta einnig tengst aukinni áhættu á alvarlegum eða lífshættulegum ógnum eituráhrifa. Sjúklingar með ákveðin arfblandin DYPD afbrigði (þ.m.t. c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) hafa aukna áhættu á alvarlegum eituráhrifum þegar þeir eru meðhöndlaðir með flúorþýramídíni. Sérstakar arfhreinar og samsettar arfblandnar stökkbreytingar innan DPYD genasætis (t.d. samsetning fjögurra afbrigðanna með a.m.k. eina genasamsætu af c.1905+1G>A or c.1679T>G) er talin valda fullkominni eða næstum fullkominni fjarveru virknieiginleika ensíms tvívatnsþyrimídín vetnissvifts.

Tíðni arfblandnar arfgerðargreiningar c.1905+1G>A innan DPYD gensins hjá sjúklingum af hvítum kynstofni er um 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2.6-6.3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0.07 to 0.1% fyrir c.1679T>G. Gögn um tíðni fjögurra afbrigða DPYD í örðum borgurum heldur en af hvítum kynstofni eru takmörkuð. Eins og staðan er í dag, þá eru hin fjögur afbrigði (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) talin vera nánast algjörlega fjarverandi hjá borgurum af afrískum (-amerískum) eða asískum uppruna.

Á meðal fjölmargra aðferða birtingar arfgerðar sem hafa verið rannsakaðar hingað til, þá hefur mæling úrasílsstigs í blóði verið auðkennt sem hjálplegasta klíníska aðferðin. Fyrir auðkenningu birtingar arfgerðar við skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti, þá er mælt með mælingunni á forlækningarstigi innbyggðra tvívatnsþyrimídín vetnissvifts hvarfefna úrasíls (U) í blóði. Aukinn styrkur úrasíls í formeðferð er tengdur við aukna áhættu á eituráhrifum. Þrátt fyrir óvissu um þölmörk úrasíls sem skilgreinir skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti að hluta til eða heild, þá skal skoða úrasílstig í blóði  $\geq 16$  ng/ml and  $< 150$  ng/ml sem vísbendingu um skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti að hluta til í tengslum við aukna áhættu á eituráhrifum flúorþýramídíns. Úrasílstig blóðs  $\geq 150$  ng/ml skal skoða sem vísbendingu um fullkomin skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti og tengja við áhættu á lífshættulegum eða banvænum eituráhrifum flúorþýramítíns. Til þess að geta auðkennt betur lokastig skorts á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti og tengdar hentugar aðlaganir á lyfjaskömmtum, er þörf á frekari rannsóknum.

Til viðbótar við forprófanir á tvívatnspyrímídín vetnissvifti, er eftirlit með meðferðarlyfjum (TDM) í blóði og stigi 5-flúórasíls sá áætlun sem mælt er með til þess að fínstilli lyfjaskammt 5-flúórasíls. Fyrir sjúklinga sem hljóta meðferð með 5-flúórasíli (i.v.), getur TDM þar af leiðandi myndað dýrmæta uppfyllingaraðferð við hinum áberandi uppgötvunaraðferðum á skorti á tvívatnspyrímídín vetnissvifti s.s. birting arfgerðar eða arfgerðargreining og komist yfir takmarkaða þekkingu á öryggi og skilvirkni á minnkuðum lyfjaskammti. Með því að sameina forbirtingu arfgerðar og arfgerðargreiningu með TDM er hægt að bæta jafnvægi ávinnings og áhættu við meðferð sem byggist á 5-flúórasíli. Þar af leiðandi eru upplýsingar um TDM hafðar með í SmPC af vörum sem innihalda 5-flúórasíl (i.v.). TDM er ekki talið vera gagnlegt fyrir sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með kapesítabíni þar sem kerfabundin nálægð við kapesítabín og myndefni kapesítabíns í blóðvökva virðast ekki spá vel fyrir um öryggi og áhrif.

Þær nýju ráðleggingar fyrir formeðhöndlun við prófunum á tvívatnspyrímídín vetnissvifti uppfylla skilyrði sem mikilvæg breyting á núverandi framkvæmd í tengslum við lyfjavörur og skal miðla til viðeigandi sérfræðinga innan heilbrigðisþjónustunnar með bréfi til heilbrigðisstarfsmanna.

Óvissa ríkir um ákjósanlega meðferð sjúklinga með skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti að hluta til, ásamt bestu prófunaraðferðinni til þess að greina sjúklinga sem hafa aukna áhættu á alvarlegum eituráhrifum, og skal rannsaka frekar. MAH einstaklingar og aðrir tengdir hluthafar, að meðtöldum háskólum, eru hvattir til þess að framkvæma frekari rannsóknir sem einblína á núverandi skörð og óvissu um þekkingu, þ.m.t. en ekki einungis, að ákjósanlegri prófunaraðferð til þess að auðkenna sjúklinga sem hafa hættu á alvarlegum eituráhrifum sem tengjast tvívatnspyrímídín vetnissvifti, ákjósanlegum lyfjaskammti fyrir sjúklinga sem greinast jákvætt við skorti á tvívatnspyrímídín vetnissvifti að hluta til, klínískri niðurstöðu hvað varðar áhrif (OS, PFS) og öryggi (tíðni af  $\geq$  grade 3 eituráhrifa) í sjúklingum með skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti að hluta, krafti í efri ( $>150$  ng/ml) og lægri ( $\leq 16$  ng/ml) lokastigum úrasíls sem mælt er með til að gera upp á milli sjúklinga sem eru með venjulega virkni tvívatnspyrímídín vetnissvifts, skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti að hluta til, og fullkomnan skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti, og innleiðingu þeirra ráðlegginga til þess að skima sjúklinga fyrir skorti á tvívatnspyrímídín vetnissvifti og til þess að nota TDM í mismunandi EU MS.

Ólíkt nálægð flúorþýramídíns í krabbameini, er kerfabundinn möguleiki á 5-flúórasíli venjulega mjög lítil eftir staðbundna beitingu. Í 5% framsetningu flúórasíls á meðal sjúklinga sem hafa fengið meðferð, með mælanlega blóðvökvaúrlausn af 5-flúórasíli og nægum gagnastigum til að reikna út lyfjahvarfabreytur, nær AUC frá 14.057 og til 37.518 ng-h/ml, sem er 100-1.000 sinnum lægra en ráðlagt AUC er fyrir meðferð við krabbameini sem byggir á flúorþýramídíni. Þar af leiðandi helst jafnvægi á milli ávinnings og áhættu af staðbundinni framsetningu 5-flúórasíls í öllum heimiluðum vísbendingum óbreytt og ekki er krafist formeðferðar á prófun á tvívatnspyrímídín vetnissvifti hjá sjúklingum sem hljóta meðferð með staðbundnu 5-flúórasíli. Samt sem áður, taldi áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar að veittar skyldu upplýsingar í vöruupplýsingum þessara vara sem endurspegla litla áhættu fyrir sjúklinga með skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti og mögulega hærrí áhættu þegar um er að ræða kerfabundna nálægð.

Flúórasíl er myndefni flúsýtosíns. Tvívatnspyrímídín vetnissvift er lykilensím sem tekur þátt í efnaskiptum og útrýmingu flúórasíls og þrátt fyrir að einungis lítið magn flúsýtosíns breytist við efnaskipti í flúórasíl, þá er ekki hægt að fullkomlega útiloka áhættuna við alvarleg eituráhrif sem framkallast frá flúórasíli vegna skorts á tvívatnspyrímídín vetnissvifti. Byggt á þessu, þá hefur áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar talið að flúsýtosín skuli ekki nota hjá sjúklingum sem eru með þekktan fullkominn skort á tvívatnspyrímídín vetnissvifti. Þar að auki, getur skilgreining á virkni tvívatnspyrímídín vetnissvifts verið skoðuð þar sem eituráhrif vegna lyfs eru staðfest eða grunur leikur á þeim. Þegar grunur liggur á eituráhrifum vegna lyfja, þarf að skoða að hætta meðferð.

Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar mælir með því að þessum upplýsingum sé miðlað til viðeigandi sérfræðinga innan heilbrigðisþjónustunnar með bréfi til heilbrigðisstarfsmanna. Þar sem að meðhöndla

þarf sveppasýkingar fljótt, þá eru tafir á innsetningu flúsýtosíns ekki viðeigandi og þar af leiðandi er ekki þörf á formeðferð við prófun á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti.

### **Forsendur fyrir ráðleggingum áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar**

þar sem,

- Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar taldi aðferðina undir grein 31 af tilskipun 2001/83/EC stafa af gögnum lyfjagátar fyrir lyfjavörur sem innihalda 5-flúórúrasíl og tengd efni.
- Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar skoðaði öll þau gögn sem lögð voru fram í þessu yfirliti í tengslum við áhættu af eituráhrifum í sambandi við skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti og til þeirra mismunandi skimunaraðferða sem í boði eru í dag til þess að greina sjúklinga með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti. Þessi gögn innihéldu þau skriflegu svör sem lögð voru fram frá markaðsleyfishöfum, greiningu frá EudraVigilance gögnum frá inngripum þriðja aðila Lyfjastofnunar Evrópu, ásamt niðurstöðu ráðfærslu með vísindalega ráðgefandi hópa á rannsóknum á æxlum og meðhöndlun þeirra og lyfjaerfðafræðilegum starfandi hópum Lyfjastofnunar Evrópu.
- Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar staðfesti núverandi þekkingu um að notkun 5-flúórúrasíls fyrir kerfabundna notkun og tengd efni í sjúklingum með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti tengist í aukinni áhættu á eituráhrifum.
- Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar ályktaði að jafnvægi ávinnings og áhættu af 5-flúórúrasíli (i.v.) og tengdu efnunum kapesítabín, tegafúr og flúsýtosín er neikvætt hjá sjúklingum með fullkominn skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti, og staðfesti að þessar lyfjavörur eiga að vera frábendlaðar sjúklingum sem þekkt er að eru með fullkominn skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti. Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar ályktaði einnig að sjúklingar með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti að hluta til skyldu vera meðhöndlaðir með leiðréttum byrjunarlyfjaskammti.
- Til þess að lágmarka áhættu á auknum eituráhrifum, mælti áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar með að framkvæma skyldi prófun á skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti áður en meðferð hæfist. Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar skoðaði arfgerðargreiningu og birtingu arfgerðar með því að meta prófanir úrasílstigs í blóði sem þá aðferð sem er mest við hæfi í dag til þess að auðkenna sjúklinga með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti. Þrátt fyrir að báðar aðferðir hafi takmarkanir, þá samþykkti áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar að vöruupplýsingar 5-flúórúrasíls (i.v.), vörur sem innihéldu kapesítabín og tegafúr, skyldu veita upplýsingar um þessar tvær prófunaraðferðir í sameiningu með leiðbeiningum, sem taka skyldi tillit til að beita sem klínískum leiðbeiningum.
- Fyrir sjúklinga sem krefjast meðferðar með flúsýtosíni, taldi áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar að formeðferð við prófunum á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti myndu ekki vera sambærilegar við þörfina fyrir tafarlausum meðferðum sem krafist er fyrir kerfabundnar ger- og sveppasýkingar og þar af leiðandi féllst hún á að ekki sé krafist formeðferðar á prófun á skorti á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti.
- Með því að taka tillit til lágs kerfabundins fánleika 5-flúórúrasíls eftir staðbundna beitingu, þá varð það niðurstaða áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar að jafnvægi á milli ávinnings og áhættu af staðbundinni framsetningu 5-flúórúrasíls haldist óbreytt í öllum heimiluðum vísbendingum en að upplýsingar um áhættu af eituráhrifum í sjúklingum með skort á tvívatnsþyrimídín vetnissvifti í tilfelli kerfabundnar nálægðar skuli koma fram vöruupplýsingunum.

- Áhættumatsnefnd á sviði lyfjagátar samþykkti einnig bein samskipti við sérfræðinga heilbrigðisþjónustu, í samvinnu við tímalínu dreifingar.

Þegar það sem hér að ofan kemur fram er skoðað, þá telur nefndin að jafnvægi á milli ávinnings og áhættu af vörum sem innihalda 5-flúorúrasíl og tengdu efnin kapesítabín, tegafúr og flúsýtosín haldist hagstætt í samræmi við þær samþykktu breytingar á vöruupplýsingunum.

Nefndin, sem afleiðing af þessu, mælir með breytingu á skilmálum markaðsleyfishafa fyrir lyfjavörur sem innihalda 5-flúorúrasíl eða tengdu efnin kapesítabín, flúsýtosín og tegafúr.

### **Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)**

Eftir að hafa farið yfir tilmæli áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar, samþykkir Lyfjastofnun Evrópu almennar niðurstöður áhættumatsnefndar á sviði lyfjagátar og forsendur fyrir tilmælunum.