

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Rætt var um fyrirbyggjandi gögn varðandi skort á díhýdrópýrímidín dehydrógenasa (DPD) auk ávinnings og takmarkana í tengslum við arfgerðargreiningu í upphafi hjá sjúklingum sem hafa fengið 5-flúorúrasíl og forlyf þess, capecitabine, á evrópskum vettvangi árið 2017 ([PRAC fundargerð, júlí 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC ályktaði að uppfæra skyldi lyfjaupplýsingar um lyf sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) svo þær feli í sér upplýsingar um skort á DPD og DPYD arfgerðargreiningu í samræmi við niðurstöður þessarar endurskoðunar.

Fjarlægja skal upplýsingar sem gefa til kynna að ekkert sértækt móteitur sé til í kafla 4.9 í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), þar sem slíkt samræmist ekki endurskoðuðum gögnum.

Að auki gefa upplýsingar sem fengnar voru milli skýrslna, uppsafnaðar upplýsingar, heimildaskýrslur og líklegur verkunarháttur til kynna að huganlega séu tengsl á milli meðferðar með 5-flúorúrasíli (til notkunar í bláæð) og heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði (hyperammonaemic encephalopathy). Klínískar horfur hvað varðar heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði og þekkt hætta á innlyksuheilabólgu velta að miklu leyti á því að sjúkdómurinn greinist snemma og að meðferð sé hafin tafarlaust; því skal bæta við almennum varnaðarorðum til þess að tryggja að greining og meðferð eigi sér stað sem fyrst. Hugsanlegur verkunarháttur og hlutfall sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi í þeim tilfellum þar sem vart varð við heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði styðja þá kenningu að þetta séu áhættuþættir varðandi aukaverkunina. Þetta skal einnig koma fram í kafla 4.4. Heilakvilli vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði skal einnig koma fram í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs. Innlyksuheilabólga er þekkt áhætta hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af 5-flúorúrasíli og hjá sjúklingum með skort á DPD. Þótt upplýsingarnar séu takmarkaðar gefa heimildir til kynna að ekki sé hægt að útiloka að áhætta sé einnig til staðar við notkun minni skammta eða hjá sjúklingum sem ekki eru með skort á DPD. Uppfæra skal textann sem kemur fram í kafla 4.8 í samræmi við þetta.

Mikilvægt er að greina áhættu við notkun 5-flúorúrasíls hvað varðar hjartakvilla. Með hliðsjón af öllum upplýsingum sem liggja fyrir um eiturvekanir á hjarta hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5-flúorúrasíli, þ.m.t. nýlegri evrópskri álitserð og uppfærðum viðmiðunarreglum varðandi krabbameinslækningar, ályktaði PRAC að setja skyldi varnaðarorð í kafla 4.4 til þess að lýsa þeirri eiturvekun á hjarta sem kom fram og vara við því slíkt sé algengara hjá sjúklingum sem fá samfellt innrennsli. Hefja skal eftirlit með starfsemi hjarta snemma í meðferðinni og hætta meðferð ef vart verður við alvarlegar eiturvekanir á hjarta. Varnaðarorð þessi skulu einnig fela í sér þær upplýsingar að fyrri saga um kransæðasjúkdóm geti verið áhættuþáttur hvað varðar aukaverkanir á hjarta. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga sem fá verk fyrir brjosti meðan á meðferðarlotum stendur eða hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm. Einnig skal sýna fram á orsakasamhengi milli meðferðar með 5-flúorúrasíli og tilfella hjartastopps og gollurshússbólgu. Þetta skal talið upp með aukaverkunum í lyfjaupplýsingum. Byggt á heimildum og aukaverkanatilkynningum ályktaði PRAC að orsakasamhengi væri fyrir hendi milli meðferðar með 5-flúorúrasíli og gollurshússbólgu. Þessar aukaverkanir skulu koma fram í lyfjaupplýsingum af tíðninni „tíðni ekki þekkt“.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli hjartastopps, dauðfyrningafæðar ásamt hita og sýkinga eftir meðferð með 5-flúorúrasíli. Þessar aukaverkanir skulu koma fram í lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð).

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Frábendingu skal bæta við sem hér segir:

- Hjá sjúklingum sem þekkt er að séu með algjöran skort á virkni díhýdrópýrímidín dehýdrógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4)

- Kafli 4.4

Varnaðarorðum skal bæta við sem hér segir:

Eiturverkanir á hjarta

Eiturverkanir á hjarta hafa verið tengdar meðferð með flúorópýrímidíni, þ.m.t. hjartadrep, hjartaöng, takttruflanir, hjartavöðvabólga, hjartalost, skyndilegur dauði og breytingar á hjartalínuriti (þ.m.t. afar sjaldgæf tilfelli QT-lengingar). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá sjúklingum sem fá samfelld innrennsli með 5-flúorúrasíli en þeim sem fá stakan skammt með inndælingu. Fyrri saga um kransæðasjúkdóm getur reynst áhættubáttur hvað varðar aukaverkanir á hjarta. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklunga sem hafa fengið verk fyrir brjósti meðan á meðferðarlotum stendur eða sjúklunga með sögu um hjartasjúkdóm. Hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi hjarta meðan á meðferð stendur með flúorúrasíli. Ef um er að ræða alvarlegar eiturverkanir á hjarta skal hætta meðferðinni.

[...]

Heilakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli heilakvilla (þ.m.t. heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði, innlyksuheilabólgu) í tengslum við meðferð með 5-flúorúrasíli eftir markaðssetningu. Teikn eða einkenni um heilakvilla eru breytt geðslag, rugl, vistarfirring, dá eða slingur. Ef sjúklingur fær einhver þessara einkenna skal stöðva meðferð og mæla ammóníaksgildi í sermi tafarlaust. Ef vart verður við hækkun ammóníaksgildi í sermi skal hefja meðferð til þess að lækka ammóníaksgildi.

Nauðsynlegt er að gæta varúðar þegar flúorúrasíl er gefið sjúklingum með skerta nýrna- og/ eða lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta nýrna- og/ eða lifrarstarfsemi eru hugsanlega í aukinni hættu á ammóníakshækkun í blóði og heilakvilla vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði.

[...]

Skortur á díhýdrópýrímidín dehýdrógenasa (DPD)

Mjög sjaldan hafa óvæntar alvarlegar eiturverkanir (t.d. munnbólga, niðurgangur, slímhimnubólga, dauðfyrningafæð og eiturverkanir á taugar) af völdum 5-flúorúrasíls verið tengdar skorti á virkni DPD.

Sjúklingar með litla eða enga virkni DPD, sem er ensím sem tekur þátt í niðurbroti flúorúrasíls, eiga á hættu að fá alvarlegar, lífshættulegar eða banvænar aukaverkanir af völdum flúorúrasíls. Þótt ekki sé hægt að skilgreina nákvæmlega skort á DPD er þekkt að sjúklingar með tilteknar arfhreinar eða tilteknar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasætinu (t.d. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/ HapB3 afbrigði), sem

geta valdið algjörum eða nánast algjörum skorti á DPD ensímavirkni (samkvæmt rannsóknarprófum), eru í mestri hættu á að fá lífshættulegar eða banvænar eiturverkanir og þá skal ekki meðhöndla með 5-flúorúrasíli (sjá kafla 4.3). Ekki hefur verið sýnt fram á neina tiltekna örugga skammta fyrir sjúklinga með algjöran skort á DPD virkni.

Komið hefur í ljós að sjúklingar með tiltekin arfblendin DPYD afbrigði (b.m.t. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hætti á alvarlegum eiturverkunum þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimidínunum.

Tíðni arfblendinnar DPYD*2A arfgerðar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvítum kynstofni er u.þ.b. 1%, 1.1% hvað varðar c.2846A>T, 2.6-6.3% hvað varðar c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0.07 til 0.1% hvað varðar c.1679T>G. Mælt er með arfgerðargreiningu á þessum genasamsætum til þess að bera kennsl á þá sjúklinga sem eru í aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum. Upplýsingar um tíðni þessara DPYD afbrigða hjá öðrum hópum en einstaklingum af hvítum kynstofni eru takmarkaðar. Ekki er unnt að útiloka að önnur mjög sjaldgæf afbrigði geti einnig tengst aukinni hættu á alvarlegum eiturverkunum.

Þegar sjúklingar eru með skort á DPD að hluta til (svo sem þeir sem eru með arfblendnar stökkbreytingar í DPYD geninu) og ávinningur af notkun 5-flúorúrasíls er talinn vega þyngra en áhættan (með hliðsjón af því hvort önnur krabbameinslyfjameðferð án flúorópýrimidína teljist æskileg) þarf að meðhöndla þá af afar mikilli varúð og hafa skal títt eftirlit með skammtaaðlögun í samræmi við eiturverkanir. Íhuga má að minnka upphafsskammt handa þessum sjúklingum til þess að forðast alvarlegar eiturverkanir. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að ráðleggja um tiltekna skammta handa sjúklingum sem eru með DPD virkni að hluta til samkvæmt sértæku prófi. Greint hefur verið frá því að DPYD*2A, c.1679T>G afbrigðin valdi meiri minnkun á ensímavirkni en önnur afbrigði sem valda meiri hættu á aukaverkunum. Afleiðingar minni skammta með tilliti til verkunar eru óljósar sem stendur. Þess vegna væri unnt að stækka skammtinn ef engar alvarlegar aukaverkanir koma fram og sjúklingur er hafður undir nánu eftirliti á meðan.

Sjúklingar sem reynast neikvæðir á prófum hvað varðar ofangreindar genasamsætur kunna samt sem áður að eiga alvarlegar aukaverkanir á hættu.

Hjá sjúklingum með ógreindan skort á DPD sem fá 5-flúorúrasíl og hjá sjúklingum sem reynast neikvæðir á prófi fyrir tilteknum DPYD afbrigðum getur orðið vart við lífshættulegar eiturverkanir í formi bráðrar ofskömmtnar (sjá kafla 4.9). Ef bráðar eiturverkanir af stigi 2-4 koma fram þarf að hætta meðferð tafarlaust. Íhuga skal að hætta meðferð til frambúðar, byggt á klínísku mati á upphafi, lengd og alvarleika þeirra eiturverkana sem koma fram.

- **Kafla 4.8**

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bæta við undir líffæraflokknum Blóð og eitlar af tíðninni „algengar“:

- **daufkyrningafæð ásamt hita**

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bæta við undir líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra af tíðninni „mjög algengar“:

- **sýkingar**

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bæta við undir líffæraflokknum Hjarta af tíðninni „koma örsjaldan fyrir“:

- **hiartastopp**

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bæta við undir líffæraflokknum Hjarta af tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

- **gollurshússbólga**

Eftirfarandi aukaverkun(um) skal bæta við undir líffæraflokknum Taugakerfi af tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

- **heilakvilli vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði**

Ef við á skal breyta lýsingu eftirfarandi aukaverkunar(ana) undir líffæraflokknum Taugakerfi:

- innlyksuheilabólga, m.a. slingur, brátt hnykilsheilkenni, þvoglumælg, rugl, vistarfíring, vöðvaslen, málstol, krampi eða ~~dá hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af 5-FU og hjá sjúklingum með skort á DPD~~
- Kafli 4.9

Eyða skal upplýsingum sem gefa til kynna að ekkert sértækt móteitur sé til.

- Kafli 5.2

Eftirfarandi skal bæta við:

5-flúorúrasíl hvatast fyrir tilstilli ensímsins díhýdrópýríímídín dehýdrógenasa (DPD) yfir í díhýdró-5-flúorúrasíl (FUH2) sem veldur mun minni eiturveikunum. Díhýdrópýríímídínasi klýfur pýríímídín hringinn og afrakstur þess er 5-flúoró-úreídóprópiónsýra (FUPA). Að lokum klýfur β-úreídó-própiónasi FUPA í α-flúoró-β- alanín (FBAL) sem hreinsast út með þvagi. Virkni díhýdrópýríímídín dehýdrógenasa (DPD) er það skref sem dregur úr hraðanum. Skortur á DPD getur valdið auknum eiturveikunum af völdum 5-flúorúrasíls (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Ekki má nota [heiti lyfs]:

- ef vitað er að þig skortir alla virkni ensímsins díhýdrópýríímídín dehýdrógenasa (DPD)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [heiti lyfs] er notað

- **ef vitað er að þig skortir virkni ensímsins díhýdrópýríímídín dehýdrógenasa (DPD) að hluta til**
- **ef þú ert með hjartakvilla. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir verk fyrir brjósti meðan á meðferð stendur.**

Skortur á DPD: Skortur á DPD er mjög sjaldgæfur kvilli sem er til staðar við fæðingu og veldur venjulega ekki heilsufarsvandamálum nema þú fái tiltekin lyf. Ef þú ert með ógreindan skort á DPD og færð 5-flúorúrasíl er aukin hættan á að aukaverkanirnar sem greint er frá í kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir, verði alvarlegri og komi snemma og skyndilega fram. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af aukaverkunum eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsfólk ef vart verður við eftirfarandi teikn og einkenni: ef nýlega hefur orðið vart við rugl, vistarfíringu eða aðra breytingu á andlegu

ástandi, erfiðleika í tengslum við jafnvægi eða samhæfingu, sjóntruflanir. Þetta gætu verið teikn um heilakvilla sem getur valdið dái eða dauða ef ekkert er að gert.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Látið lækninn vita tafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir:

[...]

- verkir fyrir brjósti

- mæði

[...]

Mjög algengar: kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýkingar

Algengar: kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

[...]

- lítill fjöldi hvíttra blóðfrumna ásamt hita

[...]

Sjaldgæfar: kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

Mjög sjaldgæfar: kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

Koma örsjaldan fyrir: kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

[...]

- hjartastopp

[...]

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

[...]

- heilakvilli vegna ofgnóttar ammóníaks í blóði (truflun á starfsemi heilans af völdum ammóníakshækkunar)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. nóvember 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. janúar 2019