

## **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:

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, í sumum tilvikum með nánnum tímatengslum, að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt og/eða kemur aftur þegar meðferð er hafin á ný, telur PRAC að á orsakatengsl á milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og rauðra úlfa í húð séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. náin tímatengsl, að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt og/eða kemur aftur þegar meðferð er hafin á ný, telur PRAC að orsakatengsl milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og streitu hjartavöðvakvilla (takotsubo heilkenni) séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. náin tímatengsl, að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt og/eða kemur aftur þegar meðferð er hafin á ný, telur PRAC að orsakatengsl milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og garnaveggslofts (pneumosis intestinalis) séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. náin tímatengsl og að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt, telur PRAC að orsakatengsl milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) séu í það að minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. náin tímatengsl og að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt, telur PRAC að orsakatengsl milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og mjólkursýrublóðsýringar séu í það að minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um áhættu í heimildum og frá aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. náin tímatengsl og með tilliti til líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl milli 5-flúorúrasíls (til notkunar í bláæð) og æxlislýsuheilkennis séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúorúrasíl (til notkunar í bláæð) til samræmis við það.

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 4.4

Bæta skal við varnaðarorðum og þeim breytt sem hér segir:

Eiturverkanir á hjarta

Eiturverkanir á hjarta hafa verið tengdar meðferð með flúorópýrímidínunum, þ.m.t. hjartadrep, hjartaöng, takttuflanir, hjartavöðvabólga, hjartalost, skyndidauði, **streitu hjartavöðvakvilli (takotsubo heilkenni)** og breytingar á hjartalínuriti (þar með talið ~~afar sjaldgæf~~ tilfelli QT-lengingar **sem koma örsjaldan fyrir**). Þessar aukaverkanir eru algengari hjá sjúklingum sem fá samfelld innrennsli með 5-flúoróúracíli en þeim sem fá stakan skammt með inndælingu. Fyrri saga um kransæðasjúkdóm getur reynst áhættuþáttur hvað varðar **sumar** aukaverkanir á hjarta. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga sem hafa fengið verk fyrir brjósti meðan á meðferðarlotum stendur eða sjúklinga með sögu um hjartasjúkdóm. Hafa skal reglulegt eftirlit með starfsemi hjarta meðan á meðferð stendur með 5-flúoróúracíli. 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 ammoníaks í blóði, innlyksuheilabólgu, **afturkræfs aftara heilakvillahailekennis (e. posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES])** í tengslum við meðferð með 5-flúoróúrasíli 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 ammoníaksgildi í sermi tafarlaust. Ef vart verður við hækkuð ammoníaksgildi í sermi skal hefja meðferð til að lækka ammoníaksgildi. **Heilakvilli vegna of mikils ammoníaks kemur oft fram ásamt mjólkursýrublóðsýringu.**

### **Æxlislýsuheilkenni**

**Tilkynnt hefur verið um tilfelli æxlislýsuheilkennis í tengslum við meðferð með flúoróúrasíli eftir markaðssetningu. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með skerta nýrnastarfsemi, þvagsýrudreyri, mikla æxlisbyrði, hraðan framgang). Hafa skal í huga forvarnarráðstafanir (t.d. vökvagjöf, leiðréttingu á miklu magni þvagsýru).**

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkun skal bæta við í líffæraflokkinn Húð og undir húð með tíðni ekki þekkt:

### **rauðir úlfar í húð**

Eftirfarandi aukaverkun skal bæta við undir flokkun Hjarta með tíðni ekki þekkt:

### **streitu hjartavöðvakvilli (takotsubo heilkenni)**

Eftirfarandi aukaverkun skal bæta við í líffæraflokkinn Meltingarfæri með tíðni ekki þekkt:

### **garnaveggsgloft (pneumatosis intestinalis)**

Eftirfarandi aukaverkun skal bæta við undir líffæraflokkinn Taugakerfi með tíðni ekki þekkt:

**afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)**

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við í líffærafloknum Efnaskipta- og næring með tíðni ekki þekkt:

**mjólkursýrublóðsýring**

**æxlislýsuheilkenni**

**Fylgiseðill**

Kaflí 4

Tíðni ekki þekkt: Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

**Bólga í húð sem veldur rauðum, hreistruðum flekkjum og hugsanlega ásamt verkjum í liðum og hita (rauðir úlfar í húð)**

**Hjartasjúkdómur sem lýsir sér með brjóstverk, mæði, sundli, yfirliði, óreglulegum hjartslætti (streitu hjartavöðvakvilli)**

**Loft í garnavegg**

**Alvarlegt ástand sem kemur fram í öndunarerfiðleikum, uppköstum og kviðverkjum með sinadrætti (mjólkursýrublóðsýring)**

**Ástand sem einkennist af höfuðverk, rugli, flogum og breytingum á sjón (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni [PRES])**

**Alvarlegur fylgikvilli með hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem veldur miklu magni þvagsýru, kalíums og fosfats (æxlislýsuheilkenni)**

### **Viðauki III**

#### **Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	31. október 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. desember 2021