

Viðauki I

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

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir 5-flúoróúracíl (til notkunar í bláæð) eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um þríglýseríðahækkun í blóði, utanæðablæðingu, ristilbólgu, garnar- og ristilbólgu, B1-vítamínskort, Wernicke-heilakvilla og misgreiningu á skorti á díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD skorti) úr heimildum, aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. þar sem í sumum tilvikum var um að ræða nán tímatengsl, einkennin gengu tilbaka þegar meðferð var hætt og/eða komu aftur fram ef meðferð var hafin að nýju og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur PRAC að orsakasamband milli 5-flúoróúracíl (til notkunar í bláæð) og þríglýseríðahækkunar í blóði, utanæðablæðingar, ristilbólgu, garnar- og ristilbólgu, B1-vítamínskorts, Wernicke-heilakvilla og misgreiningu á DPD skorti sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda 5-flúoróúracíl (til notkunar í bláæð) í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

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

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

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

- Kaffi 4.4

Breyta skal eftirfarandi varnaðarorðum:

Prófun á DPD skorti

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með 5-flúoróúracíli er hafin, þrátt fyrir óvissu um bestu prófunaraðferðirnar fyrir meðferð. Taka skal tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

Skert nýrnastarfsemi getur valdið hækkuðum gildum úrasíls í blóði sem leiðir til aukinnar hættu á misgreiningu hjá sjúklingum með DPD skort með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi.

[...]

Svipgerðargreining DPD skorts

Til að greina svipgerðareinkenni DPD skorts er ráðlegt að mæla gildi innræna DPD hvarfefnisins úrasíl í plasma áður en meðferð er hafin. Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úrasíls til skilgreiningar á DPD skorti, að hluta til eða algjörum, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um DPD skort að hluta til með aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrimídína. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu um algjöran DPD skort sem tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum af völdum flúorópýrimídína. **Túlka skal gildi úrasíls í blóði af varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá „Prófun á DPD skorti“ hér að ofan).**

Heilakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli heilakvilla (þ.m.t. heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði, innlyksuheilabólgu, afturkræfts aftara heilakvillaheilkennis (e. posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES])), **Wernicke-heilakvilla** 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 **og gildi B1-vítamíns**. Ef vart verður við hækkuð ammóníaksgildi í sermi **eða ef um B1-vítamínskort er að ræða** skal hefja **viðeigandi** meðferð til þess að lækka ammóníaksgildi. Heilakvilli vegna ofgnóttar ammoníaks kemur oft fram ásamt mjólkursýrublóðsýringu.

- Kaffi 4.8

Bæta á eftirfarandi aukaverkunum við líffæraflokkinn „Efnaskipti og næring“ með óþekktri tíðni:

- **Þríglýseríðahækkun í blóði**
- **B1-vítamínskortur**

Bæta á eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Taugakerfi“ með óþekktri tíðni:

- **Wernicke-heilakvilli**

Bæta á eftirfarandi aukaverkunum við líffæraflokkinn „Meltingarfæri“ með óþekktri tíðni:

- **Garnar- og ristilbólga**
- **Ristilbólga (þ.m.t. ristilbólga með drepi)**

Bæta á eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ með óþekktri tíðni:

- **Staðbundin viðbrögð vegna utanæðablæðingar (verkur, þroti, roðapöt)**

Fylgiseðill

Ekki er lagt til að uppfæra kafla 2 til samræmis við uppfærslur á kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs. Núverandi upplýsingar um heilakvilla og DPD-skort eru fullnægjandi.

• *Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir*

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

- **Mikið magn þríglýseríða í blóði, tegund fitu**
- **Verkur, roði eða bólga á stungustað meðan á inndælingu/innrennsli stendur eða skömmu eftir (getur verið vegna þess að inndæling fer ekki með fullnægjandi hætti inn í bláæð)**
- **B1-vítamínskortur og Wernicke-heilakvilli (heilaskaði af völdum B1-vítamínskorts)**
- **Bólga í smáþörmum og þörmum sem veldur verkjum og niðurgangi, sem getur leitt til dreps í þarmavef (ristilbólga, garnar- og ristilbólga)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. nóvember 2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	4. janúar 2025