

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for 5-fluorouracil (i.v. administrasjon) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder i enkelte tilfeller en nær tidsmessig relasjon og positiv respons på seponering og/eller ny administrering, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (i.v.) og kutan lupus erythematosus. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder en nær tidsmessig relasjon og positiv respons på seponering og/eller ny administrering, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (i.v.) og stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom). PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder en nær tidsmessig relasjon og positiv respons på seponering og/eller ny administrering, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (i.v.) og pneumatosis intestinalis. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelig risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder en nær tidsmessig relasjon og positiv respons på seponering, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (IV) og posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES). PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder en nær tidsmessig relasjon og positiv respons på seponering, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (i.v.) og laktisk acidose. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelig risikodata fra faglitteraturen og spontanrapporteringer, herunder en nær tidsmessig relasjon og en sannsynlig handlingsmekanisme, anser PRAC at det i hvert fall er en rimelig mulighet for et kausalitetsforhold mellom 5-fluorouracil (i.v.) og tumor lysis-syndrom. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v.), bør endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Begrunnelse for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for 5-fluorouracil (i.v. administrasjon), mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v. administrasjon) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder 5-fluorouracil (i.v. administrasjon) er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at

berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelse tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (**ny tekst understreket og med fet skrift, slettet tekst overstreket**)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

Advarsler skal følge med og endres som følger:

Kardiotoksisitet

Kardiotoksisitet har vært knyttet til fluorpyrimidinbehandling, inkludert myokardinfarkt, angina, arytmi, myokarditt, kardiogent sjokk, plutselig dødsfall, **stresskardiomyopati (takotsubosyndrom)** og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse). Disse bivirkningene er vanligere hos pasienter som mottak kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil enn ved bolus-injeksjon. Tidligere historie med kransarteriesykdom kan være en risikofaktor for **enkelte** hjertebivirkninger. Man må derfor være ekstra oppmerksom ved behandling av pasienter som opplever brystsmerte under behandlingen, eller pasienter med tidligere hjertesykdom. Hjertefunksjonen må overvåkes regelmessig under behandling med 5-fluorouracil. Ved alvorlig kardiotoksisitet må behandlingen avbrytes.

Encefalopati

Tilfeller av encefalopati (inkludert hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, **posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [PRES]**) knyttet til behandling med 5-fluorouracil er rapportert fra ettermarkedsførings-kilder. Tegn eller symptomer på encefalopati er endret mental status, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en pasient utvikler noen av disse symptomene, må behandling og testserum-ammoniumnivåene holdes tilbake umiddelbart. Ved tilfeller med forhøyede serum-ammoniumnivåer må ammoniumsenkende behandling innledes. **Hyperammonemisk encefalopati opptrer ofte sammen med laktisk acidose.**

Tumorlysesyndrom

Tilfeller av tumorlysesyndrom knyttet til fluorouracil-behandling er rapportert etter markedsførings. Pasienter med økt risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. nedsatt nyre funksjon, hyperurikemi, stor tumormasse, hurtig progresjon) må overvåkes nøye. Preventive tiltak (f.eks. hydrering, korrigering av høye urinsyrenivåer) må vurderes.

- Avsnitt 4,8

Følgende bivirkninger skal tilføyes under organklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvens "ikke kjent":

kutan lupus erythematosus

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Hjertesykdommer med frekvens "ikke kjent":

stresskardiomyopati (takotsubosyndrom)

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Gastrointestinale sykdommer med frekvens "ikke kjent":

pneumatosis intestinalis

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i nervesystemet med frekvens "ikke kjent":

posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Stoffskifte- og ernærings sykdommer med frekvens "ikke kjent":

laktisk acidose

tumorlysesyndrom

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4

Ikke kjent: Frekvensen kan ikke anslås ut fra de tilgjengelige dataene

Betennelse i huden som gir røde, skjellete flekker og kan opptre sammen med smerte i leddene og feber (kutan lupus erythematosus [CLE])

Hjertesykdom som viser seg gjennom brystmerter, kortpustethet, svimmelhet, besvimelse, uregelmessig hjerterefrekvens (stresskardiomyopati)

Luft i tarmen

Alvorlig tilstand som viser seg gjennom pustevansker, oppkast og magesmerter med muskelkramper (laktisk acidose)

Tilstand som kjennetegnes av hodepine, forvirring, anfall og synsendringer (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [PRES])

Alvorlig komplikasjon med hurtig nedbryting av kreftceller, noe som fører til høye nivåer av urinsyre, kalium og fosfat (tumorlysesyndrom)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte september 2021
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	31. oktober 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	30. desember 2021