

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

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

I lys av tilgjengelige data om hypertriglyseridemi, ekstravasasjon, kolitt, enterokolitt, vitamin B1-mangel, Wernickes encefalopati og feildiagnostisering av dihydropyrimiddehydrogenase (DPD)-mangel fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom 5-fluorouracil (i.v. bruk) og hypertriglyseridemi, ekstravasasjon, kolitt, enterokolitt, vitamin B1-mangel, Wernickes encefalopati og feildiagnostisering av DPD-mangel i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (til intravenøs bruk) skal endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

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

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal endres som følger:

Testing for DPD-mangel

Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med 5-fluorouracil er anbefalt på tross av uvisshet angående optimale testmetoder før behandlingen. Gjeldende kliniske retningslinjer skal tas i betraktning.

Nedsatt nyrefunksjon kan forårsake forhøyede uracilnivåer i blodet, noe som medfører økt risiko for feildiagnostisering hos pasienter med DPD-mangel med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

[...]

Fenotypisk karakterisering av DPD-mangel

For fenotypisk karakterisering av DPD-mangel anbefales det å måle de preterapeutiske blodnivåene av endogent DPD-substraturacil (U) i plasma. Forhøyede uracilkonsentrasjoner før behandlingen er forbundet med økt risiko for toksisitet. På tross av uvissheter angående uraciltersklene som definerer fullstendig og delvis DPD-mangel, skal et bloduracilnivå ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml anses som en indikasjon på delvis DPD-mangel og er forbundet med økt risiko for fluoropyrimidintoksitet. Et bloduracilnivå ≥ 150 ng/ml skal anses som en indikasjon på fullstendig DPD-mangel og er forbundet med en risiko for livstruende eller fatal fluoropyrimidintoksitet. **Bloduracilnivåer skal tolkes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se "Testing for DPD-mangel" ovenfor).**

Encefalopati

Tilfeller med encefalopati (inkludert hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, posterior reversibel encefalopati-syndrom [PRES], **Wernickes encefalopati**) forbundet med 5-fluorouracilbehandling har blitt rapportert fra kilder etter markedsføring. Tegn eller symptomer på encefalopati er endret sinnssstatus, forvirring, desorientering, koma eller ataksi. Hvis en pasient utvikler noen av disse symptomene, må behandlingen tilbakeholdes og serumnivåene av ammoniakk **og vitamin B1** må testes umiddelbart. Ved forhøyede serumnivåer av ammoniakk **eller vitamin B1-mangel** må ~~ammoniaksenkende~~ **egnet** behandling igangsettes. Hyperammonemisk encefalopati oppstår ofte sammen med laktacidose.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser systemet Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer med ikke kjent frekvens:

- **Hypertriglyseridemi**
- **Vitamin B1-mangel**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser systemet Nevrologiske sykdommer med ikke

kjent frekvens:

- **Wernickes encefalopati**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser systemet Gastrointestinale sykdommer med ikke kjent frekvens:

- **Enterokolitt**
- **Kolitt (inkludert nekrotiserende kolitt)**

Følgende bivirkning(er) skal legges til under organklasser systemet Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet med ikke kjent frekvens:

- **Lokal reaksjon forårsaket av ekstravasasjon (smerter, opphovning, erytem)**

Pakningsvedlegg

En oppdatering av avsnitt 2 som samsvarer med oppdateringene i pkt. 4.4 av preparatomtalen er ikke foreslått. Gjeldende informasjon vedrørende encefalopati og DPD-mangel er tilstrekkelig.

- **Avsnitt 4. Mulige bivirkninger**

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- **Høye blodnivåer av triglyserider, en type fett**
- **Smerter, rødhet eller hevelse på infusjonsstedet under eller rett etter injeksjonen/infusjonen (kan skyldes at injeksjonen ikke går korrekt inn i venen)**
- **Vitamin B1-mangel og Wernickes encefalopati (hjerneskode forårsaket av vitamin B1-mangel)**
- **Betennelse i tynn- og tykktarmen som forårsaker smerter og diaré, som kan gjøre at tarmvevet dør (kolitt, enterokolitt)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	September CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	03.11.2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	04.01.2025