

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för 5-fluorouracil (i.v. applicering) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, i vissa fall med ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv utsättning och/eller återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och kutan lupus erythematosus åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, inräknat ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv utsättning och/eller återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom) åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, inräknat ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv utsättning och/eller återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och pneumatosis intestinalis åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, inräknat ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv utsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, inräknat ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv utsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och laktacidosis åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om risk(er) från litteraturen och spontana rapporter, inräknat ett nära tidsmässigt förhållande och mot bakgrund av en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v.) och tumörlyssyndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.) bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för 5-fluorouracil (i.v. applicering) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller 5-fluorouracil (i.v. applicering) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (i.v. applicering) för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeförfaranden i EU,

rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text **genomstruken**)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Varningar bör inkluderas och ändras på följande sätt:

Kardiotoxicitet

Kardiotoxicitet har förknippats med fluoropyrimidinbehandling, inräknat hjärtinfarkt, angina, arytmier, myokardit, kardiogen chock, plötslig död, **stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)** och EKG-förändringar (inräknat mycket sällsynta fall av QT-förlängning). Dessa biverkningar är vanligare hos patienter som får kontinuerlig infusion av 5-FU än för bolusinjektion. Tidigare kranskärslssjukdom kan vara en riskfaktor för **vissa** hjärtbiverkningar. Försiktighet bör därför iaktas vid behandling av patienter som har haft bröstsmärta under behandling eller patienter med tidigare hjärtsjukdom. Hjärtfunktionen bör kontrolleras regelbundet under behandling med 5-FU. Vid allvarlig kardiotoxicitet ska behandlingen avbrytas.

Encefalopati

Fall av encefalopati (inräknat hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, **posteriort reversibelt encefalopatisyndrom [PRES]**) i samband med 5-fluorouracilbehandling har rapporterats från källor efter godkännande för försäljning. Tecken eller symptom på encefalopati är förändrad mental status, förvirring, desorientering, koma eller ataxi. Om en patient får något av dessa symptom, avbryt behandlingen och testa ammoniaknivåerna i serum omedelbart. Vid förhöjda ammoniaknivåer i serum ska ammoniaksänkande behandling inledas. **Hyperammonemisk encefalopati förekommer ofta tillsammans med laktacidosis.**

Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom i samband med behandling med fluorouracil har rapporterats från källor efter godkännande för försäljning. Patienter med ökad risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperurikemi, hög tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noga. Förebyggande åtgärder (t.ex. hydrering, korrigerig av höga halter av urinsyra) bör övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad, med "ingen känd frekvens":

kutan lupus erythematosus

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Hjärtat, med "ingen känd frekvens":

stresskardiomyopati (takotsubo-syndrom)

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Magtarmkanalen, med "ingen känd frekvens":

pneumatosis intestinalis

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Centrala och perifera nervsystemet, med "ingen känd frekvens":

posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Metabolism och nutrition, med "ingen känd frekvens":

laktacidosis

tumörlyssyndrom

Bipacksedel

Avsnitt 4

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Inflammation i huden som orsakar röda, fjällande fläckar och möjligen förekommer samtidigt med smärta i lederna och feber (kutan lupus erythematosus [CLE])

Hjärtsjukdom med bröstsmärta, andfåddhet, yrsel, svimning, oregelbundna hjärtslag (stresskardiomyopati)

Luft i tarmväggen

Allvarligt tillstånd med andningssvårigheter, kräkningar och buksmärta med muskelkramper (laktacidosis)

Tillståndet kännetecknas av huvudvärk, förvirring, anfall och synförändringar (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom [PRES])

Allvarlig komplikation med snabb nedbrytning av cancerceller som orsakar höga nivåer av urinsyra, kalium och fosfat (tumörlyssyndrom)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	Den 31 oktober 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	Den 30 december 2021