

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
(godkännandena) 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. användning) dras följande slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om hypertriglyceridemi, extravasation, kolit, enterokolit, vitamin B1-brist, Wernickes encefalopati och feldiagnostisering av dihydropyrimidin-dehydrogenas (DPD)-brist från litteraturen, spontana rapporter, som i vissa fall inkluderar ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och/eller re-challenge, och med tanke på en trolig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan 5-fluorouracil (i.v. användning) och hypertriglyceridemi, extravasation, kolit, enterokolit, vitamin B1-brist, Wernickes encefalopati och feldiagnostisering av DPD-brist åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (för intravenös användning) bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

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

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

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

En varning ska ändras enligt följande:

Test för DPD-brist

Fenotyp- och/eller genotyptest rekommenderas innan behandling med 5-fluorouracilinleds, trots att det råder osäkerhet om vilka testmetoder som är optimala före behandlingen. Man bör ta hänsyn till gällande kliniska riktlinjer.

Nedsatt njurfunktion kan leda till ökade uracilnivåer i blodet, vilket medför en ökad risk för feldiagnostisering hos patienter med DPD-brist med måttlig till svår nedsatt njurfunktion.

[...]

Fenotypkaraktärisering av DPD-brist

Vid fenotypkaraktärisering av DPD-brist rekommenderas mätning av blodnivåer av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma innan behandling. Förhöjd koncentration av uracil innan behandling är associerat med en ökad risk för toxicitet. Trots att det råder osäkerhet om vilka tröskelvärden för uracil som definierar total och partiell DPD-brist, bör uracilnivåer i blod ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod ≥ 150 ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet. **Uracilnivåer i blod bör tolkas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se "Test för DPD-brist" ovan).**

Encefalopati

Fall av encefalopati (inklusive hyperammonemisk encefalopati, leukoencefalopati, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom [PRES], **Wernickes encefalopati**) som associeras med behandling med 5-fluorouracil har rapporterats efter godkännande för försäljning. Tecken eller symtom på encefalopati är förändrad mental status, förvirringstillstånd, desorientering, koma eller ataxi. Om en patient utvecklar något av dessa symtom, gör uppehåll i behandlingen och testa omedelbart ammoniaknivåerna **och vitamin B1-nivåerna** i serum. Vid förhöjda ammoniaknivåer i serum **eller vitamin B1-brist** ska ammoniaksänkande **lämplig** behandling sättas in. Hyperammonemisk encefalopati förekommer ofta tillsammans med mjölksyraacidosis.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under Metabolism och nutrition, med okänd frekvens:

- **Hypertriglyceridemi**
- **Vitamin B1-brist**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under Centrala och perifera nervsystemet, med okänd frekvens:

- **Wernickes encefalopati**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under Magtarmkanalen, med okänd frekvens:

- **Enterokolit**
- **Kolit (inklusive nekrotiserande kolit)**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället, med okänd frekvens:

- **Lokal reaktion som orsakas av extravasation (smärta, svullnad, erytem)**

Bipacksedel

En uppdatering av avsnitt 2 motsvarande uppdateringarna i avsnitt 4.4 i produktresumén föreslås inte. Nuvarande information gällande encefalopati och DPD-brist är tillräcklig.

• Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- **Höga nivåer av triglycerider, en typ av fett, i blodet**
- **Smärta, rodnad, svullnad vid infusionsstället under eller kort efter injektionen/infusionen (kan bero på att injektionen inte går in i venen ordentligt)**
- **Vitamin B1-brist och Wernickes encefalopati (hjärnskada orsakad av vitamin B1-brist)**
- **Inflammation i tunn- och tjocktarmen som orsakar smärta och lös avföring, vilket kan leda till att tarmvävnad dör (kolit, enterokolit)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	03/11/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	04/01/2025