

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за 5-флуороурацил (интравенозно приложение), научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за хипертриглицеридемия, екстравазация, колит, ентероколит, дефицит на витамин B1, енцефалопатия на Wernicke и грешна диагноза дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) от литературата, спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството и/или повторна поява при възобновяване на приложението и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и хипертриглицеридемия, екстравазация, колит, ентероколит, дефицит на витамин B1, енцефалопатия на Wernicke и грешна диагноза дефицит на DPD най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за интравенозно приложение), трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за 5-флуороурацил (интравенозно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) 5-флуороурацил (интравенозно приложение), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да бъде изменено, както следва:

Изследване за дефицит на DPD

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с 5-флуороурацил въпреки несигурността по отношение на оптималните методи за изследване преди лечението. Трябва да се имат предвид приложимите клинични указания.

Нарушената бъбречна функция може да доведе до повишени нива на урацил в кръвта, което води до повишен риск от грешна диагноза при пациенти с дефицит на DPD с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

[...]

Фенотипна характеристика на дефицит на DPD

За фенотипно характеризиране на дефицит на DPD се препоръчва измерване на предтерапевтичните кръвни нива на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата. Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки несигурността относно праговете на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml трябва да се счита за показателно за частичен дефицит на DPD и да се свързва с повишен риск от флуоропиримидинова токсичност. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита за показателно за пълен дефицит на DPD и да се свързва с риск от животозастрашаваща или летална флуоропиримидинова токсичност. **Нивата на урацил в кръвта трябва да се тълкуват с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. „Изследване за дефицит на DPD“ по-горе).**

Енцефалопатия

От постмаркетингови източници се съобщава за случаи на енцефалопатии (включително хиперамонемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия, синдром на задна обратима енцефалопатия [PRES], **енцефалопатия на Wernicke**), свързани с лечението с 5-флуороурацил. Признаци или симптоми на енцефалопатия са променен психичен статус, объркване, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациент развие някой от тези симптоми, спрете лечението и незабавно изследвайте серумните нива на амоняк **и витамин B1**. В случай на повишени серумни нива на амоняк или **дефицит на витамин B1**, започнете **подходяща** терапия за понижаване на амоняка. Хиперамонемичната енцефалопатия често се среща заедно с лактатна ацидоза.

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на метаболизма и храненето“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Хипертриглицеридемия**

- **Дефицит на витамин В1**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на нервната система“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Енцефалопатия на Wernicke**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Ентероколит**

- **Колит (включително некротизиращ колит)**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“ в категория „с неизвестна честота“:

- **Локална реакция, причинена от екстравазация (болка, подуване, еритем)**

Листовка

Не се предлага актуализация на точка 2 в съответствие с актуализациите в точка 4.4 от КХП. Наличната информация относно енцефалопатия и дефицит на DPD е достатъчна.

• **Точка 4. Възможни нежелани реакции**

С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- **Високи кръвни нива на триглицериди (вид мазнини)**
- **Болка, зачервяване или подуване на мястото на инжектиране по време на или малко след инжекцията/инфузията (може да се дължи на това, че инжекцията не навлиза правилно във вената)**
- **Дефицит на витамин В1 и енцефалопатия на Вернике (мозъчно увреждане, причинено от дефицит на витамин В1)**
- **Възпаление на тънките черва и дебелото черво, причиняващо болка и диария, което може да доведе до загиване на чревна тъкан (колит, ентероколит)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 ноември 2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	04 януари 2025 г.