

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χρήση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερτριγλυκεριδαιμία, την εξαγγείωση, την κολίτιδα, την εντεροκολίτιδα, την ανεπάρκεια βιταμίνης B1, την εγκεφαλοπάθεια του Wernicke και την εσφαλμένη διάγνωση της ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD) από τη βιβλιογραφία, οι αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν σε ορισμένες περιπτώσεις μια στενή χρονική σχέση, μια θετική δοκιμή διακοπής ή/και επανέναρξης της θεραπείας και λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χρήση) και της υπερτριγλυκεριδαιμίας, της εξαγγείωσης, της κολίτιδας, της εντεροκολίτιδας, της ανεπάρκειας βιταμίνης B1, της εγκεφαλοπάθειας του Wernicke και της εσφαλμένης διάγνωσης της ανεπάρκειας DPD αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (για ενδοφλέβια χρήση) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χρήση), η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χρήση) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του(των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή γραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να τροποποιηθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Έλεγχος για ανεπάρκεια DPD

Συνιστάται να γίνεται εξέταση φαινοτύπου ή/και γονοτύπου πριν από την έναρξη της θεραπείας με 5-φθοριοουρακίλη, παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τις βέλτιστες μεθοδολογίες εξέτασης πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ουρακίλης στο αίμα με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εσφαλμένης διάγνωσης σε ασθενείς με ανεπάρκεια DPD με μέτρια ή βαριά μορφή νεφρική δυσλειτουργία.

[...]

Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της ανεπάρκειας DPD

Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της ανεπάρκειας DPD, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων του ενδογενούς υποστρώματος DPD ουρακίλης (U) στο πλάσμα, πριν από τη θεραπεία. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρακίλης πριν από τη θεραπεία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τις τιμές ουδού της ουρακίλης που ορίζουν την πλήρη και τη μερική ανεπάρκεια DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 16 ng/ml και < 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό μερικής ανεπάρκειας DPD και να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από φθοριοπυριμιδίνη. Επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους ανεπάρκειας DPD και να συσχετίζεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρου τοξικότητας από φθοριοπυριμιδίνη. **Τα επίπεδα ουρακίλης στο αίμα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. «Έλεγχος για ανεπάρκεια DPD» παραπάνω).**

Εγκεφαλοπάθεια

Έχουν αναφερθεί από πηγές μετά την κυκλοφορία στην αγορά περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας [συμπεριλαμβανομένης της υπεραμμονιαϊκής εγκεφαλοπάθειας, της λευκοεγκεφαλοπάθειας, του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), της εγκεφαλοπάθειας του Wernicke] που συνδέονται με θεραπεία με 5-φθοριοουρακίλη. Τα σημεία ή τα συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας είναι η μεταβολή της νοητικής κατάστασης, η σύγχυση, ο αποπροσανατολισμός, το κώμα ή η αταξία. Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία και ελέγξτε αμέσως τα επίπεδα της αμμωνίας και της βιταμίνης B1 στον ορό. Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων αμμωνίας ή ανεπάρκειας βιταμίνης B1 στον ορό, αρχίστε κατάλληλη θεραπεία μείωσης της αμμωνίας. Η υπεραμμονιαϊκή εγκεφαλοπάθεια παρουσιάζεται συχνά μαζί με γαλακτική οξέωση.

- Παράγραφος 4.8

Η(Οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης, με συχνότητα «μη

γνωστή»:

- **Υπερτριγλυκεριδαιμία**
- **Ανεπάρκεια βιταμίνης B1**

Η(Οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του νευρικού συστήματος, με συχνότητα «μη γνωστή»:

- **Εγκεφαλοπάθεια του Wernicke**

Η(Οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του γαστρεντερικού, με συχνότητα «μη γνωστή»:

- **Εντεροκολίτιδα**
- **Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής κολίτιδας)**

Η(Οι) παρακάτω ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης, με συχνότητα «μη γνωστή»:

- **Τοπική αντίδραση που προκαλείται από εξαγγείωση (άλγος, οίδημα, ερύθημα)**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Δεν προτείνεται επικαιροποίηση της παραγράφου 2 που να αντιστοιχεί στις επικαιροποιήσεις της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ. Οι τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με την εγκεφαλοπάθεια και την ανεπάρκεια DPD είναι επαρκείς.

• Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές: Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

- **Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, ενός είδους λίπους, στο αίμα**
- **Πόνος, ερυθρότητα ή οίδημα στο σημείο της έγχυσης κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την ένεση/έγχυση (μπορεί να οφείλεται στο ότι η ένεση δεν εισήλθε σωστά στη φλέβα)**
- **Ανεπάρκεια βιταμίνης B1 και εγκεφαλοπάθεια του Wernicke (εγκεφαλική βλάβη που προκαλείται από ανεπάρκεια βιταμίνης B1)**
- **Φλεγμονή στο λεπτό και στο παχύ έντερο που προκαλεί πόνο και διάρροια, η οποία μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του ιστού του εντέρου (κολίτιδα, εντεροκολίτιδα)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	03 Νοεμβρίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	04 Ιανουαρίου 2025