

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR concernant le 5 fluorouracile (administré par voie IV), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hypertriglycémie, l'extravasation, la colite, l'entérocite, le déficit en vitamine B1, l'encéphalopathie de Wernicke et un mauvais diagnostic de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), tirées de la littérature et des déclarations spontanées, incluant notamment dans certains cas, une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou rechallenge positif, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5 fluorouracile (administré par voie IV) et l'hypertriglycémie, l'extravasation, la colite, l'entérocite, le déficit en vitamine B1, l'encéphalopathie de Wernicke et un mauvais diagnostic de déficit en DPD représente au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du 5 fluorouracile (administré par voie intraveineuse) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au 5 fluorouracile (administré par voie IV), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du 5 fluorouracile -administré par voie IV) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être modifiée comme suit :

Recherche de déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par 5-fluorouracile, malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse optimale avant le traitement. Les directives cliniques applicables devront être prises en compte.

Une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile, conduisant à un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

[...]

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit complet et un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par la fluoropyrimidine. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associée à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines. **Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir « Recherche de déficit en DPD » ci-dessus).**

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathies (dont l'encéphalopathie hyperammonémique, la leucoencéphalopathie, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR], **l'encéphalopathie de Wernicke**) associés au traitement par 5-fluorouracile ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les signes ou symptômes de l'encéphalopathie sont une altération de l'état mental, la confusion, la désorientation, le coma ou l'ataxie. Si un patient présente l'un de ces symptômes, suspendre le traitement et mesurer immédiatement les taux sériques d'ammoniaque **et de vitamine B1**. En cas de taux sériques d'ammoniaque élevés **ou de déficit en vitamine B1** instaurer un traitement ~~visant à abaisser le taux d'ammoniaque~~ **approprié**. L'encéphalopathie hyperammonémique survient souvent en même temps qu'une acidose lactique

- Rubrique 4.8

Le ou les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la SOC Troubles du

métabolisme et de la nutrition avec une fréquence indéterminée :

- **Hypertriglycéridémie**
- **Déficit en vitamine B1**

Le ou les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la SOC Affections du système nerveux avec une fréquence indéterminée :

- **Encéphalopathie de Wernicke**

Le ou les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la SOC Affections gastro-intestinales avec une fréquence indéterminée :

- **Entérocolite**
- **Colite (y compris la colite nécrosante)**

Le ou les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être ajouté(s) sous la SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration avec une fréquence indéterminée :

- **Réaction localisée provoquée par l'extravasation (douleur, gonflement, érythème)**

Notice

Il n'est pas proposé de mise à jour de la rubrique 2 correspondant aux mises à jour dans la rubrique 4.4 du RPC. Les informations actuelles concernant l'encéphalopathie et le déficit en DPD sont suffisantes.

• Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

- **Taux sanguins élevés de triglycérides, qui sont un type de graisse**
- **Douleur, rougeur ou gonflement au site de perfusion pendant ou peu après l'injection / la perfusion (peut être dû au fait que l'injection ne va pas correctement dans la veine)**
- **Déficit en vitamine B1 et encéphalopathie de Wernicke (atteinte cérébrale provoquée par un déficit en vitamine B1)**
- **Inflammation dans l'intestin grêle et le gros intestin provoquant des douleurs et des diarrhées, pouvant conduire à la mort du tissu intestinal (colite, entérocolite)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	03/11/2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	04/01/2025