

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az (intravénásan alkalmazott) 5-fluorouracilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a szakirodalomból rendelkezésre álló, a hypertrigliceridaemiával, extravasációval, colitisszel, enterocolitisszel, B1-vitamin-hiánnyal, Wernicke-féle encephalopathiával és a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -hiány félrediagnosticsztizálásával kapcsolatos adatokra, a spontán jelentésekre, beleértve néhány időbeli összefüggést mutató esetet, a pozitív *de-challenge*-et és/vagy *re-challenge*-et, valamint tekintettel a valószínűsíthető hatásmechanizmusra, a PRAC úgy véli, hogy az (intravénásan alkalmazott) 5-fluorouracil és a hypertrigliceridaemia, az extravasatio, az enterocolitis, a B1-vitamin-hiány, a Wernicke-féle encephalopathia és a DPD-hiány félrediagnosticsztizálása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ennek megfelelően az (intravénásan alkalmazott) 5-fluorouracilt tartalmazó készítmények kísérőiratait módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az (intravénásan alkalmazott) 5-fluorouracilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az (intravénásan alkalmazott) 5-fluorouracil hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőirat vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

A DPD-hiány szűrése

A kezelést megelőző optimális szűrési módszerek körüli bizonytalanságok ellenére az 5-fluorouracillal történő kezelés megkezdése előtt ajánlott a fenotípusos és/vagy genotípusos szűrés. Ennek során az alkalmazandó klinikai irányelveket figyelembe kell venni.

A vesekárosodás a vér emelkedett uracilszintjéhez vezethet, ami miatt nagyobb kockázattal diagnosztizálnak tévesen DPD-hiányt a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

[...]

A DPD-hiány fenotípusos jellemzése

A DPD-hiány fenotípusos jellemzése céljából javasolt az endogén DPD-szubsztrát, az uracil (U) kezelés előtti vérplazmaszintjének mérése. A kezelést megelőzően mért magas uracilkoncentráció a toxicitás fokozott kockázatával jár. Az uracilszint teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó küszöbértékeivel kapcsolatos bizonytalanságok ellenére a ≥ 16 ng/ml és < 150 ng/ml értékű uracilszintet a részleges DPD-hiányra utaló jelnek kell tekinteni, ami összefüggésben áll a fluoropirimidinek okozta toxicitás fokozott kockázatával. A vér ≥ 150 ng/ml-nél magasabb uracilszintje a teljes DPD-hiányra utaló jelként kezelendő, ami összefüggésben áll az életveszélyes vagy akár halálos, fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatával. **A vér uracilszintjét vesekárosodásban szenvedő betegek esetén kellő óvatossággal kell értékelni (lásd fent „A DPD-hiány szűrése” című részt).**

Encephalopathia

Forgalomba hozatal utáni források az 5-fluorouracil-kezeléssel összefüggő encephalopathiás esetekről (többek között hyperammonaemiás encephalopathiáról, leukoencefalopathiáról, posterior reverzibilis encephalopathia szindrómáról [PRES]) és **Wernicke-encefalopathiáról** számoltak be. Az encephalopathia jelei vagy tünetei a megváltozott mentális állapot, zavartság, dezorientáció, kóma vagy ataxia. Ha a betegnél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, a kezelést abba kell hagyni, és a szérum ammónia- **és B1-vitamin**-szintjét azonnal meg kell vizsgálni. A szérum emelkedett ammóniaszintje **vagy B1-vitamin-hiány** esetén **ammóniaszint csökkentő megfelelő** kezelést kell elkezdeni. A hyperammonaemiás encephalopathia gyakran tejsavas acidózissal együtt fordul elő.

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t „nem ismert” előfordulási gyakorisággal kell hozzáadni az Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriához:

- **Hypertriglyceridaemia**
- **B1-vitamin-hiány**

A következő mellékhatás(oka)t „nem ismert” előfordulási gyakorisággal kell hozzáadni az Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriához:

- **Wernicke-encephalopathia**

A következő mellékhatás(oka)t „nem ismert” előfordulási gyakorisággal kell hozzáadni az Emésztőrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriához:

- **Enterocolitis**
- **Colitis (beleértve a nekrotizáló colitist is)**

A következő mellékhatás(oka)t „nem ismert” előfordulási gyakorisággal kell hozzáadni az Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók szervrendszeri kategóriához:

- **Extravasatio okozta helyi reakció (fájdalom, duzzanat, erythema)**

Betegtájékoztató

Nem javasolt a 2. pont frissítése az Alkalmazási előírás 4.4 pontjának megfelelően. Az encefalopathiával és a DPD-hiánnyal kapcsolatos jelenlegi információk kielégítőek.

- **4. pont Lehetséges mellékhatások**

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg

- **A trigliceridek (a zsírok egy típusa) magas vérszintje**
- **Fájdalom, bőrpír vagy duzzanat a beadás helyén az injekció/infúzió alkalmazása alatt vagy röviddel utána (ennek egyik elképzelhető oka, hogy a befecskendezett gyógyszer nem jut be megfelelően a vénába)**
- **B1-vitamin-hiány és Wernicke-féle encefalopátia (a B1-vitamin-hiány okozta agykárosodás)**
- **A vékony- és vastagbelek gyulladása, mely fájdalommal és hasmenéssel jár, és amely a bélszövetek elhalásához vezethet (kolitisz, enterokolitisz)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Szeptember havi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. november 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2025. január 4.