

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per 5-fluorouracile (somministrazione e.v.), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili su ipertrigliceridemia, stravasamento, colite, enterocolite, carenza di vitamina B1, encefalopatia di Wernicke e diagnosi errata di *deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD)* derivanti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o un rechallenge positivo e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e ipertrigliceridemia, stravasamento, colite, enterocolite, carenza di vitamina B1, encefalopatia di Wernicke e diagnosi errata di deficit di DPD sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale per i prodotti contenenti 5-fluorouracile (per somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza deve essere modificata nel modo seguente:

Analisi del deficit di DPD

Si raccomanda l'esecuzione di test di fenotipizzazione e/o genotipizzazione prima dell'inizio del trattamento con 5-fluorouracile malgrado le incertezze associate alle metodologie ottimali di analisi pretrattamento. Fare riferimento alle linee guida cliniche applicabili.

La compromissione della funzione renale può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue con conseguente aumento del rischio di diagnosi errata nei pazienti con deficit di DPD con compromissione renale moderata o severa.

[...]

Caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD

Per la caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD, si raccomanda la misurazione dei livelli ematici pre-terapeutici di uracile (U) substrato endogeno del DPD nel plasma. Concentrazioni elevate di uracile pretrattamento sono associate a un aumento del rischio di tossicità. Malgrado le incertezze sui livelli di uracile che definiscono il deficit parziale e completo di DPD, un livello di uracile nel sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di deficit parziale di DPD e associato a un aumento del rischio di tossicità da fluoropirimidina. Un livello di uracile nel sangue ≥ 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di deficit completo di DPD e associato a un rischio di tossicità fatale o potenzialmente fatale da fluoropirimidina. **I livelli di uracile nel sangue devono essere interpretati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione renale (vedere "Analisi del deficit di DPD" sopra).**

Encefalopatia

Successivamente all'immissione in commercio sono stati riportati casi di encefalopatie (che includono encefalopatia iperammoniemica, leucoencefalopatia, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile [PRES], **encefalopatia di Wernicke**) associati al trattamento con 5-fluorouracile riportati. Segni o sintomi di encefalopatia sono stato mentale alterato, confusione, disorientamento, coma o atassia. Se un paziente sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi, sospendere il trattamento e testare immediatamente i livelli di ammoniaca sierica **e vitamina B1**. In caso di livelli elevati di ammoniaca sierica **o carenza di vitamina B1** iniziare la terapia per l'abbassamento dell'ammoniaca **appropriata**. L'encefalopatia iperammoniemica spesso si presenta insieme all'acidosi lattica.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto il SOC Disturbi del metabolismo e della nutrizione con frequenza non nota:

- **Ipertrigliceridemia**

- **Carenza di vitamina B1**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto il SOC Patologie del sistema nervoso con frequenza non nota:

- **Encefalopatia di Wernicke**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto il SOC Patologie gastrointestinali con frequenza non nota:

- **Enterocolite**

- **Colite (inclusa la colite necrotizzante)**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto il SOC Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione con frequenza non nota:

- **Reazione locale causata da stravasamento (dolore, gonfiore, eritema)**

Foglio illustrativo

Non si propone alcun aggiornamento del paragrafo 2 corrispondente agli aggiornamenti nel paragrafo 4.4 del RCP. Le informazioni attuali in merito all'encefalopatia e al deficit di DPD sono sufficienti.

- **Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati**

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- **Livelli elevati di trigliceridi, un tipo di grassi**

- **Dolore, arrossamento o gonfiore nel sito di infusione durante o poco dopo l'iniezione/infusione (probabilmente dovuta all'iniezione che non entra correttamente nella vena)**

- **Carenza di vitamina B1 ed encefalopatia di Wernicke (danno al cervello causato dalla carenza di vitamina B1)**

- **Infiammazione nell'intestino tenue e crasso che causa dolore e diarrea, che può portare alla morte del tessuto intestinale (colite, enterocolite)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 novembre 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 gennaio 2025