

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor 5-fluoro-uracil (IV-gebruik), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met het oog op beschikbare gegevens over hypertriglyceridemie, extravasatie, colitis, enterocolitis, vitamine B1-deficiëntie, encefalopathie van Wernicke en misdiagnose van dihydropyrimidinedehydrogenase-deficiëntie (DPD-deficiëntie) uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe temporele relatie, een positieve dechallenge en/of rechallenge en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen 5-fluoro-uracil (IV-gebruik) en hypertriglyceridemie, extravasatie, colitis, enterocolitis, vitamine B1-deficiëntie, encefalopathie van Wernicke en misdiagnose van DPD-deficiëntie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat de productinformatie van geneesmiddelen die 5-fluoro-uracil (voor intraveneus gebruik) bevatten, dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor 5-fluoro-uracil (IV-gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) 5-fluoro-uracil (IV-gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

Testen op DPD-deficiëntie

Een fenotype- en/of genotypetest voorafgaand aan het instellen van behandeling met 5-fluoro-uracil wordt aanbevolen, ondanks onzekerheden wat betreft optimale testmethoden vóór de behandeling. De toepasselijke klinische richtlijnen dienen in acht te worden genomen.

Verminderde nierfunctie kan leiden tot een verhoogde uracilspiegel in het bloed, leidend tot een verhoogd risico van foutieve diagnose bij patiënten met DPD-deficiëntie met matige of ernstige nierfunctiestoornis.

[...]

Fenotypekarakterisering van DPD-deficiëntie

Voor fenotypekarakterisering van DPD-deficiëntie wordt de meting van pretherapeutische bloedspiegels van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma aanbevolen. Verhoogde uracilconcentraties vóór behandeling zijn geassocieerd met een verhoogd risico van toxiciteit. Ondanks onzekerheden wat betreft uracildrempelwaarden die volledige en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, dient een uracilspiegel ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml in het bloed te worden beschouwd als indicatie voor een gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico van fluorpyrimidinetoxiciteit. Een uracilspiegel ≥ 150 ng/ml in het bloed dient te worden beschouwd als indicatie voor een volledige DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico van levensbedreigende of fatale fluorpyrimidinetoxiciteit. **De uracilspiegel in het bloed dient met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie 'Testen op DPD-deficiëntie' hierboven).**

Encefalopathie

In postmarketingbronnen zijn gevallen gemeld van encefalopathie (waaronder hyperammoniëmisches encefalopathie, leuko-encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom [PRES], **Wernicke-encefalopathie**) geassocieerd met behandeling met 5-fluoro-uracil. Teken en symptomen van encefalopathie zijn veranderde mentale toestand, verwardheid, desoriëntatie, coma of ataxie. Als een patiënt een of meer van deze symptomen ontwikkelt, staak dan de behandeling en test onmiddellijk op serumspiegels van ammoniak **en vitamine B1**. In geval van verhoogde ammoniakspiegels **of vitamine B1-deficiëntie** dient ammoniak-verlagende **passende** therapie te worden ingesteld. Hyperammoniëmisches encefalopathie treedt vaak samen met melkzuuracidose op.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient/dienen onder systeem/orgaanklasse 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen' te worden toegevoegd met een frequentie 'niet bekend':

- **Hypertriglyceridemie**

- **Vitamine B1-deficiëntie**

De volgende bijwerking(en) dient/dienen onder systeem/orgaanklasse 'Zenuwstelselaandoeningen' te worden toegevoegd met een frequentie 'niet bekend':

- **Wernicke-encefalopathie**

De volgende bijwerking(en) dient/dienen onder systeem/orgaanklasse 'Maagdarmsstelselaandoeningen' te worden toegevoegd met een frequentie 'niet bekend':

- **Enterocolitis**

- **Colitis (waaronder necrotiserende colitis)**

De volgende bijwerking(en) dient/dienen onder systeem/orgaanklasse 'Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen' te worden toegevoegd met een frequentie 'niet bekend':

- **Lokale reactie veroorzaakt door extravasatie (pijn, zwelling, erytheem)**

Bijsluiter

Er wordt geen update van rubriek 2 overeenkomend met de updates in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken voorgesteld. De huidige informatie over encefalopathie en DPD-deficiëntie is voldoende.

- ***Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen***

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- **Hoog gehalte van triglyceriden (een bepaald soort vet) in het bloed**
- **Pijn, roodheid of zwelling op de infusieplaats tijdens of kort na de injectie/de infusie (kan komen doordat de injectie niet goed in de ader is gegaan)**
- **Vitamine B1-tekort en encefalopathie van Wernicke (hersenbeschadiging veroorzaakt door vitamine B1-tekort)**
- **Ontsteking van de dunne en dikke darm, die pijn en diarree veroorzaakt en kan leiden tot afsterven van darmweefsel (colitis, enterocolitis)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03 november 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	04 januari 2025