

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylne), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących hipertriglicydemii, wynaczynienia, zapalenia jelit, niedoboru witaminy B1, encefalopatii Wernickego i błędnego rozpoznania niedoboru dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD), pochodzących z piśmiennictwa oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym obejmujących przypadki z bliskim związkiem czasowym, ustąpieniem działań niepożądanych po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i (lub) ich nawrotem po wznowieniu podawania, jak również mając na uwadze możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a hipertriglicydemią, wynaczynieniem, zapaleniem jelit, niedoborem witaminy B1, encefalopatią Wernickego i błędnym rozpoznaniem niedoboru DPD jest co najmniej uzasadniony. Komitet PRAC uznał, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylne) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną 5-fluorouracyl (podanie dożylne) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy zaktualizować następujące ostrzeżenie:

Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia 5-fluorouracyłem zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Zaburzona czynność nerek może prowadzić do zwiększenia stężenia uracylu we krwi, co zwiększa ryzyko błędu w rozpoznaniu niedoboru DPD u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

[...]

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD - uracylu - w osoczu krwi. Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyniku stężenia uracylu we krwi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. (patrz „Badanie niedoboru DPD” powyżej).

Encefalopatia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki encefalopatii [w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*), **encefalopatii Wernickego**] związanych z leczeniem 5-fluorouracyłem. Do objawów encefalopatii należą: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka i ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy przerwać leczenie i natychmiast oznaczyć stężenie amoniaku **i witaminy B1** w surowicy. Jeśli stwierdzi się podwyższoną wartość stężenia amoniaku **lub niedobór witaminy B1**, należy rozpocząć **odpowiednie** leczenie-~~zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy~~. Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasimą mleczanową.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” Klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **hipertriglicerydemia**

- **niedobór witaminy B1**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” Klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **encefalopatia Wernickego**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” Klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **zapalenie jelit**
- **zapalenie jelita grubego (w tym martwicze zapalenie jelita grubego)**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” Klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

- **reakcja miejscowa spowodowana wynaczynieniem (ból, obrzęk, rumień)**

Ulotka dla pacjenta

Nie proponuje się aktualizacji punktu 2 odpowiadającego aktualizacjom w punkcie 4.4 ChPL. Obecne informacje dotyczące encefalopatii i niedoboru DPD są wystarczające.

• **Punkt 4. Możliwe działania niepożądane**

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **duże stężenie we krwi triglicerydów (rodzaju tłuszczu)**
- **ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu podania wlewu, występujące podczas wstrzykiwania lub podawania wlewu albo wkrótce po (mogą być spowodowane nieprawidłowym podaniem zastrzyku do żyły)**
- **niedobór witaminy B1 i encefalopatia Wernickego (uszkodzenie mózgu spowodowane niedoborem witaminy B1)**
- **zapalenie jelita cienkiego i grubego powodujące ból i biegunkę, co może prowadzić do obumarcia tkanki jelita (zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	03 listopada 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	04 stycznia 2025 r.