

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru 5-fluorouracil (administrare intravenoasă) concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind hipertrigliceridemia, extravazarea, colita, enterocolita, deficitul de vitamina B1, encefalopatia Wernicke și diagnosticarea eronată a deficitului de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) din literatura de specialitate, rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, o întrerupere a administrării și/sau o reexpunere pozitivă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între 5-fluorouracil (administrare intravenoasă) și hipertrigliceridemie, extravazare, colită, enterocolită, deficit de vitamina B1, encefalopatie Wernicke și diagnosticarea eronată a deficitului de DPD este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produsele care conțin 5-fluorouracil (administrare intravenoasă) ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru 5-fluorouracil (administrare intravenoasă), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin 5-fluorouracil (administrare intravenoasă) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul
autorizat/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

- Pct. 4.4

O atenționare trebuie modificată după cum urmează:

Testarea deficitului de DPD

Înainte de inițierea tratamentului cu 5-fluorouracil se recomandă testarea fenotipului și/sau genotipului, în ciuda incertitudinii privind metodologiile optime de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice aplicabile.

Afectarea funcției renale poate duce la creșterea concentrației sanguine de uracil, rezultând un risc crescut de diagnosticare eronată la pacienții cu deficit de DPD cu insuficiență renală moderată sau severă.

[...]

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea concentrației plasmatice de uracil (U), substrat endogen al DPD, înainte de începerea tratamentului. Concentrațiile plasmatice mari de uracil înainte de începerea tratamentului sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. Cu toate că valorile-prag ale concentrațiilor plasmatice de uracil nu pot indica exact deficitul total sau parțial de DPD, o concentrație sanguină de uracil ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului parțial de DPD și trebuie asociată unui risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine. O concentrație sanguină de uracil ≥ 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului total de DPD și trebuie asociat unui risc de toxicitate la fluoropirimidine care poate pune în pericol viața sau care duce la deces. **Concentrațiile sanguine de uracil trebuie interpretate cu prudență la pacienții cu afectarea funcției renale (vezi mai sus „Testarea deficitului de DPD”).**

Encefalopatie

Cazurile de encefalopatii (inclusiv encefalopatia hiperamoniemică, leuconcefalopatie, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă [SEPR], **encefalopatia Wernicke**) asociate cu tratamentul cu 5-fluorouracil au fost raportate din surse de după începerea comercializării. Semnele sau simptomele encefalopatiei sunt starea mentală alterată, confuzie, dezorientare, comă sau ataxie. Dacă un pacient dezvoltă oricare dintre aceste simptome, opriți tratamentul și testați imediat nivelul de amoniu seric **și vitamina B1**. În caz de valori crescute ale amoniului seric **sau de deficit de vitamina B1** se inițiază terapia ~~de reducere a amoniului~~ **corespunzătoare**. Encefalopatia hiperamoniemică apare adesea împreună cu acidoza lactică.

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) la punctul „Tulburări metabolice și de nutriție” cu frecvență necunoscută:

- **Hipertrigliceridemie**

- **Deficit de vitamina B1**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) la punctul „Tulburări ale sistemului nervos” cu frecvență necunoscută:

- **Encefalopatia Wernicke**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) la punctul „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență necunoscută:

- **Enterocolită**

- **Colită (inclusiv colita necrozantă)**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) la punctul „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare” cu frecvență necunoscută:

- **Reacție locală cauzată de extravazare (durere, umflătură, eritem)**

Prospect:

Nu se propune o actualizare a punctului 2 corespunzătoare actualizărilor din secțiunea 4.4 din RCP. Informațiile actuale privind encefalopatia și deficitul de DPD sunt suficiente.

- ***Punctul 4. Reacții adverse posibile***

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- **Concentrații sanguine ridicate de trigliceride, un tip de lipide**
- **Durere, roșeață sau umflătură la locul perfuziei în timpul sau la scurt timp după injecție/perfuzie (poate fi cauzată de faptul că injecția nu a intrat corect în venă)**
- **Deficitul de vitamina B1 și encefalopatia Wernicke (leziuni cerebrale cauzate de deficitul de vitamina B1)**
- **Inflamație la nivelul intestinului subțire și gros care provoacă durere și diaree și care poate duce la moartea țesutului intestinal (colită, enterocolită)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 noiembrie 2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 ianuarie 2025