

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών όπου διαπιστώθηκε στενή χρονική συσχέτιση, διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου και/ή επανέναρξη της χορήγησης με θετική έκβαση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χορήγηση) και του δερματικού ερυθρηματώδους λύκου αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής συσχέτισης, της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου και/ή της επανέναρξης της χορήγησης με θετική έκβαση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χορήγηση) και της μυοκαρδιοπάθειας από στρες (σύνδρομο takotsubo) αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής συσχέτισης, της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου και της επανέναρξης της χορήγησης με θετική έκβαση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χορήγηση) και της πνευμάτωσης του εντέρου αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής συσχέτισης και της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου με θετική έκβαση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια) και του συνδρόμου αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής συσχέτισης, της διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου με θετική έκβαση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χορήγηση) και της γαλακτικής οξέωσης αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον (τους) κίνδυνο(-ους) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής συσχέτισης και λαμβάνοντας υπόψη τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της 5-φθοριοουρακίλης (ενδοφλέβια χορήγηση) και του συνδρόμου λύσης όγκου αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) 5 φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χορήγηση) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Οι προειδοποιήσεις πρέπει να συμπεριληφθούν και να τροποποιηθούν ως εξής:

Καρδιοτοξικότητα

Η καρδιοτοξικότητα έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στηθάγχης, των αρρυθμιών, της μυοκαρδίτιδας, της καρδιογενούς καταπληξίας, του αιφνίδιου θανάτου, της **μυοκαρδιοπάθειας από στρες (σύνδρομο takotsubo)** και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιστατικών επιμήκυνσης του διαστήματος QT). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή έγχυση 5-FU παρά ένεση bolus. Το ιστορικό στεφανιαίας νόσου ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για **ορισμένες** καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν θωρακικό άλγος κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας ή ασθενών με ιστορικό καρδιακής νόσου. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 5-FU. Σε περίπτωση σοβαρής καρδιοτοξικότητας η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Εγκεφαλοπάθεια

Περιστατικά εγκεφαλοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της υπεραμμωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας, της λευκοεγκεφαλοπάθειας, του **συνδρόμου αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας [PRES]**) σχετιζόμενης με τη θεραπεία με 5-φθοριουρακίλη έχουν αναφερθεί από πηγές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σημεία ή συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας είναι η μεταβολή της νοητικής κατάστασης, η σύγχυση, ο αποπροσανατολισμός, το κώμα ή η αταξία. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε τη θεραπεία και ελέγξτε αμέσως τα επίπεδα αμμωνίας στον ορό. Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων αμμωνίας στον ορό, ξεκινήστε θεραπεία μείωσης της αμμωνίας. **Υπεραμμωνιαϊκή εγκεφαλοπάθεια εμφανίζεται συχνά μαζί με γαλακτική οξέωση.**

Σύνδρομο λύσης όγκου

Περιστατικά συνδρόμου λύσης όγκου που σχετίζονται με τη θεραπεία με φθοριουρακίλη έχουν αναφερθεί από πηγές μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, υψηλό φορτίο όγκων, ταχεία εξέλιξη) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα (π.χ. ενυδάτωση, διόρθωση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος).

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες), με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

δερματικός ερυθματώδης λύκος

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Καρδιακές διαταραχές» θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

μυοκαρδιοπάθεια από στρες (σύνδρομο takotsubo)

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γαστρεντερικές διαταραχές» θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

πνευμάτωση του εντέρου

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης» θα πρέπει να προστεθεί(-ούν) η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

γαλακτική οξέωση

σύνδρομο λύσης όγκου

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 4

Μη γνωστή: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Φλεγμονή του δέρματος που προκαλεί ερυθρές, φολιδωτές πλάκες και εμφανίζεται πιθανώς μαζί με πόνο στις αρθρώσεις και πυρετό (δερματικός ερυθηματώδης λύκος [CLE])

Καρδιακή νόσος που εκδηλώνεται με θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ζάλη, λιποθυμία, ακανόνιστο καρδιακό παλμό (μυοκαρδιοπάθεια από στρες)

Αέρας στο εντερικό τοίχωμα

Σοβαρή πάθηση που εκδηλώνεται με δυσκολία στην αναπνοή, έμετο και κοιλιακό άλγος με μυϊκές κράμπες (γαλακτική οξέωση)

Πάθηση που χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και μεταβολές στην όραση (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας [PRES])

Σοβαρή επιπλοκή με ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων που προκαλεί υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος, καλίου και φωσφορικών αλάτων (σύνδρομο λύσης όγκου)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	31 Οκτωβρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Δεκεμβρίου 2021