

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR concernant le 5-fluorouracile (administration i.v.), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite, une interruption et/ou une reprise positive, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et le lupus érythémateux cutané est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, notamment une relation temporelle étroite, une interruption et/ou une reprise positive, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et la cardiomyopathie de stress (syndrome de Takotsubo) est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris une relation temporelle étroite, une interruption et/ou une reprise positive, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et la pneumatose intestinale est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris une relation temporelle étroite, une interruption positive, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris une relation temporelle étroite, une interruption positive, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et l'acidose lactique est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le(s) risque(s) issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris une relation temporelle étroite et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le 5-fluorouracile (i.v.) et le syndrome de lyse tumorale est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.) doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au 5-fluorouracile (administration i.v.), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le 5-fluorouracile (administration i.v.) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être

modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le 5-fluorouracile (administration i.v.) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (**le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré**)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Les avertissements doivent être inclus et modifiés comme suit:

Cardiotoxicité

La cardiotoxicité a été associée au traitement par fluoropyrimidine, y compris l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, les arythmies, la myocardite, le choc cardiogénique, la mort subite, la **cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de Takotsubo)** et les modifications électrocardiographiques (y compris de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue de 5-FU plutôt qu'une injection en bolus. Des antécédents de maladie coronarienne peuvent constituer un facteur de risque pour **certain**s effets indésirables cardiaques. Il convient donc de faire preuve de prudence dans le traitement des patients qui ont ressenti des douleurs thoraciques au cours du traitement, ou des patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. La fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par le 5-FU. En cas de cardiotoxicité sévère, le traitement doit être interrompu.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathies (dont l'encéphalopathie hyperammonémique, la leucoencéphalopathie, **le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR]**) associés à un traitement par 5-fluorouracile ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les signes ou symptômes d'encéphalopathie sont une altération de l'état mental, la confusion, la désorientation, le coma ou l'ataxie. Si un patient présente l'un de ces symptômes, suspendre le traitement et tester immédiatement les taux sériques d'ammoniaque. En cas de taux sériques d'ammoniaque élevés, instaurer un traitement visant à abaisser le taux d'ammoniaque. **L'encéphalopathie hyperammonémique survient souvent en même temps qu'une acidose lactique.**

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale associés au traitement par fluorouracile ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients présentant un risque accru de syndrome de lyse tumorale (par exemple, présentant une insuffisance rénale, une hyperuricémie, une charge tumorale élevée, une progression rapide) doivent être étroitement surveillés. Des mesures préventives (par exemple, hydratation, correction des taux élevés d'acide urique) doivent être envisagées.

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» avec une fréquence «indéterminée»:

lupus érythémateux cutané

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections cardiaques» avec une fréquence «indéterminée»:

cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de Takotsubo)

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence «indéterminée»:

pneumatose intestinale

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système nerveux» avec une fréquence «indéterminée»:

syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles du métabolisme et de la nutrition» avec une fréquence «indéterminée»:

acidose lactique

syndrome de lyse tumorale

Notice

Rubrique 4

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Inflammation de la peau provoquant l'apparition de plaques rouges et squameuses pouvant s'accompagner de douleurs articulaires et de fièvre (lupus érythémateux cutané [LEC])

Maladie cardiaque qui se manifeste par des douleurs thoraciques, un essoufflement, des vertiges, des évanouissements, des battements cardiaques irréguliers (cardiomyopathie provoquée par le stress)

Air dans la paroi intestinale

Affection grave qui se manifeste par des difficultés à respirer, des vomissements et des douleurs abdominales avec des crampes musculaires (acidose lactique)

Affection caractérisée par des maux de tête, une confusion, des crises d'épilepsie et des troubles de la vision (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR])

Complication grave avec dégradation rapide des cellules cancéreuses provoquant des taux élevés d'acide urique, de potassium et de phosphate (syndrome de lyse tumorale)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	31 octobre 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	30 décembre 2021