

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az 5-fluorouracilra (intravénás alkalmazás) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a kockázat(ok)ra vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató, illetve pozitív de-challenge és/vagy re-challenge esetet, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a cutan lupus erythematosus közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből a kockázat(ok)ra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató, illetve pozitív de-challenge és/vagy re-challenge esetet, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a stressz okozta kardiomiopátia (takotsubo-szindróma) közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a kockázat(ok)ra vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató, illetve pozitív de-challenge és/vagy re-challenge esetet, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a pneumatosis intestinalis közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a kockázat(ok)ra vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató, illetve pozitív de-challenge esetet, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a kockázat(ok)ra vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató, illetve pozitív de-challenge esetet, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a tejsavas acidózis közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve a kockázat(ok)ra vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatokat, köztük néhány a szoros időbeli kapcsolatot mutató esetet, továbbá a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracil (iv. alkalmazás) és a tumorlízis-szindróma közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracilt (iv. alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az 5-fluorouracilra (iv. alkalmazás) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az 5-fluorouracilt tartalmazó gyógyszer(ek) (iv. alkalmazás) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, 5-fluorouracilt tartalmazó gyógyszerek (iv. alkalmazás), amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg **áthúzva**)

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

A figyelmeztetéseket az alábbiak szerint kell beilleszteni és módosítani:

Kardiotoxicitás

A fluoropirimidin-terápiával kapcsolatban kardiotoxicitást, többek között miokardiális infarktust, anginát, aritmiát, szívizomgyulladást, kardiogén sokkot, hirtelen halált, **stressz okozta cardiomyopathiát (takotsubo-szindróma)** és elektrokardiográfiai változásokat (beleértve a QT-megnyúlás nagyon ritka eseteit) figyeltek meg. Ezek a mellékhatások gyakoribbak azoknál a betegeknél, akik folyamatos 5-fluorouracil-infúziót kapnak bólus injekció helyett. Korábbi szívkoszorúér-betegség kockázati tényező lehet **egyes** szívét érintő mellékhatások esetén. A kezelés ideje alatt mellkasi fájdalmat tapasztaló vagy szívbetegségben szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni. Az 5-fluorouracillal történő kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szív működését. Súlyos kardiotoxicitás esetén a kezelést meg kell szakítani.

Encephalopathia

Forgalomba hozatal utáni források az 5-fluorouracil-kezeléssel összefüggő encephalopathiás esetekről (többek között hyperammonaemiás encephalopathiáról, leukoencefalopathiáról, **posterior reverzibilis encephalopathia szindrómáról [PRES]**) számoltak be. Az encephalopathia jelei vagy tünetei a megváltozott mentális állapot, zavartság, dezorientáció, kóma vagy ataxia. Ha a betegnél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, a kezelést abba kell hagyni, és a szérumszén-dioxid szintjét azonnal meg kell vizsgálni. A szérumszén-dioxid szintje esetén ammóniaszint csökkentő kezelést kell kezdeni. **A hyperammonaemiás encephalopathia gyakran tejsavas acidózissal együtt fordul elő.**

Tumorlízis-szindróma

Forgalomba hozatal utáni adatok a fluorouracil-kezeléssel összefüggő tumorlízis-szindróma eseteiről számoltak be. A tumorlízis-szindróma fokozott kockázatának kitett betegeket (pl. vesekárosodás, hyperurikaemia, nagy tumorterhelés, gyors progresszió) szorosan monitorozni kell. Meg kell fontolni a megelőző intézkedések (pl. hidratálás, magas húgysavszint korrekciója) alkalmazását.

- 4.8. pont

„A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

cutan lupus erythematosus

A „Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

stressz okozta cardiomyopathia (takotsubo-szindróma)

Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

pneumatosis intestinalis

Az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Az „Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

tejsavas acidózis

tumorlízis-szindróma

Betegtájékoztató

4. pont

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Bőrgyulladás, amely vörös, hámló foltokat okoz, és valószínűleg az ízületek fájdalmával és lázzal együtt alakul ki (cutan lupus erythematosus)

Szívbetegség, amely mellkasi fájdalommal, nehézlégzéssel, szédüléssel, ájulással, szabálytalan szívveréssel jár (stressz okozta kardiomiopátia)

Levegő a bélfalban

Súlyos állapot, amely légzési nehézséggel, hányással és hasi fájdalommal jár izomgörcsök kíséretében (tejsavas acidózis)

Fejfájással, zavartsággal, görcsrohamokkal és látászavarral járó állapot (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma [PRES])

A daganatos sejtek gyors lebomlásával járó súlyos szövődmény, amely magas húgysavszintet, káliumszintet és foszfátszintet okoz (tumorlízis-szindróma)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspontjának elfogadása:	2021. szeptemberi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek továbbítása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2021. október 31.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2021. december 30.