

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (Periodic Safety Update Report, PSUR) per 5-fluorouracile (somministrazione e.v.), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi in alcuni casi una relazione temporale ravvicinata, la sospensione della somministrazione e/o la risomministrazione positiva, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e lupus eritematoso cutaneo sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi una relazione temporale ravvicinata, la sospensione della somministrazione e/o la risomministrazione positiva, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e cardiomiopatia da stress (sindrome tako-tsubo) sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi una relazione temporale ravvicinata, la sospensione della somministrazione e/o la risomministrazione positiva, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e pneumatosi intestinale sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi una relazione temporale ravvicinata e la sospensione della somministrazione positiva, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi una relazione temporale ravvicinata e la sospensione della somministrazione positiva, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e acidosi lattica sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresa una relazione temporale ravvicinata, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) e sindrome da lisi tumorale sia come minimo una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 5-fluorouracile (somministrazione e.v.), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente><dei medicinali contenenti> 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti 5-fluorouracile (somministrazione e.v.) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (**testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato barrato**)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze devono essere aggiunte e modificate come segue:

Cardiotossicità

Cardiotossicità è stata associata con la terapia a base di fluoropirimidine, inclusi infarto miocardico, angina, aritmie, miocardite, shock cardiogeno, morte improvvisa, **cardiomiopatia da stress (sindrome tako-tsubo)** e cambiamenti nell'elettrocardiogramma (inclusi casi molto rari di prolungamento del QT). Queste reazioni avverse sono molto comuni nei pazienti che ricevono infusione continua piuttosto che iniezione in bolo di 5-fluorouracile. La storia pregressa di coronaropatia può rappresentare un fattore di rischio di **alcune** reazioni avverse cardiache. Per questo si deve prestare attenzione nel trattare pazienti che riportano dolore toracico durante i cicli di trattamento o pazienti con patologie cardiache nell'anamnesi. La funzione cardiaca deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con 5-FU. In caso di cardiotossicità severa il trattamento deve essere interrotto.

Encefalopatia

Nelle fonti post-immissione in commercio sono stati riportati casi di encefalopatia (inclusi encefalopatia iperammoniemica, leucoencefalopatia, **sindrome da encefalopatia posteriore reversibile [PRES]**) associati al trattamento con 5-fluorouracile. Segni o sintomi di encefalopatia sono alterazione dello stato mentale, confusione, disorientamento, coma o atassia. Se un paziente sviluppa qualcuno di questi sintomi interrompere il trattamento immediatamente e misurare subito i livelli di ammoniaca nel sangue. In caso di elevati livelli, iniziare una terapia per abbassarli. **L'encefalopatia iperammoniemica spesso si manifesta in concomitanza con acidosi lattica.**

Sindrome da lisi tumorale

Casi di sindrome da lisi tumorale associati al trattamento con fluorouracile sono stati segnalati da fonti post-immissione in commercio. I pazienti a maggiore rischio di sindrome da lisi tumorale (ad es. pazienti con compromissione renale, iperuricemia, elevato carico tumorale, rapida progressione) devono essere attentamente monitorati. Devono essere prese in considerazione misure preventive (ad es. idratazione, correzione di livelli elevati di acido urico).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza non nota:

lupus eritematoso cutaneo

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie cardiache con frequenza non nota:

cardiomiopatia da stress (sindrome tako-tsubo)

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie gastrointestinali con frequenza non nota:

pneumatosi intestinale

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso con frequenza non nota:

sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Disturbi del metabolismo e della nutrizione con frequenza non nota:

acidosi lattica

sindrome da lisi tumorale

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infiammazione della pelle che causa chiazze rosse squamose e può verificarsi insieme a dolore alle articolazioni e febbre (lupus eritematoso cutaneo [LEC])

Malattia cardiaca che si presenta con dolore toracico, respiro affannoso, capogiro, svenimento, battito cardiaco irregolare (cardiomiopatia da stress)

Aria nella parete intestinale

Condizione grave che si presenta con difficoltà respiratoria, vomito e dolore addominale con crampi muscolari (acidosi lattica)

Condizione caratterizzata da mal di testa, confusione, convulsioni e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile [PRES])

Complicazione grave con una rapida degradazione delle cellule tumorali che provoca livelli elevati di acido urico, potassio e fosfato (sindrome da lisi tumorale)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

| | |
|---|-------------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh: | riunione del CMDh di settembre 2021 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti: | 31 ottobre 2021 |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 30 dicembre 2021 |