

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylne), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących w niektórych przypadkach bliski związek czasowy, dodatni skutek odstawienia i (lub) ponownego podania leku, komitet PRAC uznaje, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a skórną postacią tocznia rumieniowatego jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących bliski związek czasowy, dodatni skutek odstawienia i (lub) ponownego podania leku, komitet PRAC uznaje, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a kardiomiopatią stresową (zespół takotsubo) jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących bliski związek czasowy, dodatni skutek odstawienia i (lub) ponownego podania leku, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a wystąpieniem podśluzówkowych pęcherzy gazu jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących bliski związek czasowy i dodatni skutek odstawienia leku, komitet PRAC uznaje, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących bliski związek czasowy i dodatni skutek odstawienia leku, PRAC uznaje, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a kwasicą mleczanową jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat ryzyka i na podstawie dobrowolnych zgłoszeń, obejmujących bliski związek czasowy, a także w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem 5-fluorouracylu (podanie dożylne) a zespołem rozpadu guza jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylne) należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących 5-fluorouracylu (podanie dożylne) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną 5-fluorouracyl (podanie dożylne)

pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające 5-fluorouracyl (podanie dożylne) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy zamieścić ostrzeżenia i wprowadzić do nich następujące zmiany:

Kardiotoksyczność

Z leczeniem fluoropirymidyną wiązano występowanie działań kardiotoksycznych, w tym zawału mięśnia sercowego, dławicy piersiowej, arytmii, zapalenia mięśnia sercowego, wstrząsu kardiogennego, nagłego zgonu, **kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo)** oraz zmian w wynikach badań EKG (w tym bardzo rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT). Te działania niepożądane występują częściej u pacjentów otrzymujących 5-FU w ciągłej infuzji dożylniej niż w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*). Dodatni wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca może być czynnikiem ryzyka wystąpienia **niektórych** działań niepożądanych związanych z sercem. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu pacjentów, u których w trakcie leczenia występuje ból w klatce piersiowej, lub pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. W trakcie leczenia 5-FU należy regularnie kontrolować czynność serca. W przypadku wystąpienia ciężkiej kardiotoksyczności należy przerwać leczenie.

Encefalopatia

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym encefalopatii hiperamonemicznej, leukoencefalopatii, **zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii [PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome]**) związanych z leczeniem 5-fluorouracylem. Objawy przedmiotowe lub podmiotowe encefalopatii to zmiana stanu psychicznego, splątanie, dezorientacja, śpiączka lub ataksja. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast wstrzymać leczenie i oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. W przypadku podwyższonego stężenia amoniaku w surowicy należy rozpocząć leczenie obniżające stężenie amoniaku. **Encefalopatia hiperamonemiczna często występuje wraz z kwasicą mleczanową.**

Zespół rozpadu guza

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza, związanego z leczeniem fluorouracylem. Należy ściśle obserwować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, hiperkaliemią, dużym obciążeniem nowotworowym, szybko postępującą chorobą). Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych (np. nawodnienie, korekta wysokiego stężenia kwasu moczowego).

- Punkt 4.8

Następujące działanie (działania) niepożądane należy dodać w punkcie dotyczącym klasyfikacji układów i narządów dla zaburzeń skóry i tkanki podskórnej z częstością określoną jako nieznana:

skórna postać tocznia rumieniowatego

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo)

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

podśluzówkowe pęcherze gazu

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia metabolizmu i odżywiania” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

kwasica mleczanowa

zespół rozpadu guza

Ulotka dołączona do opakowania

Punkt 4

Częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych):

Zapalenie skóry powodujące powstawania czerwonych, łuszczących się plam, z mogącymi jednocześnie występować bólem stawów i gorączką (skórna postać tocznia rumieniowatego [CLE, ang. cutaneous lupus erythematosus])

Choroba serca objawiająca się bólem w klatce piersiowej, dusznościami, zawrotami głowy, omdleniami, zaburzeniami rytmu serca (kardiomiopatia stresowa)

Gromadzenie się powietrza w ścianie jelita

Poważny stan objawiający się trudnościami z oddychaniem, wymiotami i bólem brzucha ze skurczami mięśni (kwasica mleczanowa)

Choroba charakteryzująca się bólem głowy, dezorientacją, drgawkami i zmianami widzenia (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii [PRES, reversible encephalopathy syndrome])

Poważne powikłanie prowadzące do szybkiego rozpadu komórek nowotworowych, powodujące znaczne zwiększenie we krwi stężenia kwasu moczowego, potasu i fosforanów (zespół rozpadu guza)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	31. października 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30. grudnia 2021 r.