

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru 5-fluorouracil (cu administrare i.v.), concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care în unele cazuri prezintă o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și/sau la reluarea administrării medicamentului, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și lupusul eritematos cutanat reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care prezintă o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și/sau reluarea administrării medicamentului, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și cardiomiopatia de stres (sindromul takotsubo) reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care prezintă o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și/sau reluarea administrării medicamentului, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și pneumatoza intestinală reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care prezintă o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care prezintă o strânsă relație temporală, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și acidoza lactică reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile) din literatura de specialitate și din raportările spontane care prezintă o strânsă relație temporală și ținând cont de mecanismul de acțiune plauzibil, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între 5-fluorouracil (i.v.) și sindromul de liză tumorală reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.) trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru 5-fluorouracil (cu administrare i.v.), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin 5-fluorouracil (cu administrare i.v.) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin 5-fluorouracil (cu administrare i.v.), CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitantul/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (**textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat**)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie incluse atenționări și modificate atenționările după cum urmează:

Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu fluoropirimidine, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, aritmii, miocardită, șoc cardiogen, moarte subită, **cardiomiopatie de stres (sindrom takotsubo)** și modificări ale electrocardiografelei (incluzând cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT). Aceste evenimente adverse sunt mai frecvente la pacienții cărora li se administrează perfuzie continuă cu 5-FU și nu injecție în bolus. Antecedentele de boală coronariană pot fi un factor de risc pentru **unele** reacții adverse cardiace. Prin urmare, este necesară prudență la tratarea pacienților care au prezentat dureri toracice în timpul ciclurilor de tratament sau a pacienților cu antecedente de boli cardiace. Funcția cardiacă trebuie monitorizată regulat în timpul tratamentului cu 5-FU. În cazul cardiotoxicității severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Encefalopatie

Cazuri de encefalopatii (inclusiv encefalopatie hiperamoniemică, leucoencefalopatie, **sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă [SEPR]**) asociate tratamentului cu 5-fluorouracil au fost raportate din surse ulterioare punerii pe piață. Semnele sau simptomele encefalopatiei sunt modificări ale stării mintale, confuzie, dezorientare, comă sau ataxie. Dacă un pacient prezintă oricare dintre aceste simptome, se întrerupe tratamentul și se testează imediat concentrația de amoniac seric. În cazul concentrațiilor mari de amoniac seric, se inițiază terapia de reducere a amoniacului.

Encefalopatia hiperamoniemică apare adesea împreună cu acidoza lactică.

Sindromul de liză tumorală

Cazuri de sindrom de liză tumorală asociată cu tratamentul cu fluorouracil au fost raportate din surse ulterioare punerii pe piață. Pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală (de exemplu cu insuficiență renală, hiperuricemie, încărcătură tumorală mare, progresie rapidă) trebuie monitorizați îndeaproape. Trebuie avute în vedere măsuri preventive (de exemplu, hidratare, corectarea concentrațiilor mari de acid uric).

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”, cu frecvență necunoscută:

lupus eritematos cutanat

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Tulburări cardiace”, cu frecvență necunoscută:

cardiomiopatie de stres (sindrom takotsubo)

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Tulburări gastrointestinale”, cu frecvență necunoscută:

pneumatoză intestinală

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Tulburări ale sistemului nervos”, cu frecvență necunoscută:

sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Tulburări metabolice și de nutriție”, cu frecvență necunoscută:

acidoză lactică

sindrom de liză tumorală

Prospect

Punctul 4

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Inflamație a pielii care determină apariția de pete roșii acoperite cu cruste și care poate să apară împreună cu dureri la nivelul articulațiilor și cu febră (lupus eritematos cutanat [LEC])

Boală de inimă care se manifestă prin durere în piept, respirație dificilă, amețeli, lesin, bătăi neregulate ale inimii (cardiomiopatie de stres)

Aer în peretele intestinal

Afectiune gravă care se manifestă prin dificultăți de respirație, vărsături și dureri abdominale asociate cu crampe musculare (acidoză lactică)

Afectiune caracterizată prin dureri de cap, confuzie, crize convulsive și tulburări de vedere (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă [SEPR])

Complicație gravă asociată cu distrugerea rapidă a celulelor canceroase, care cauzează concentrații mari de acid uric, potasiu și fosfat (sindrom de liză tumorală)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	31 octombrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 decembrie 2021