

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за 5-флуороурацил (за интравенозно приложение) научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на приложението на лекарството и/или възобновяването ѝ при повторно започване (назначаване) на терапия със същото лекарство, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и кожен лупус еритематозус най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на приложението на лекарството и/или възобновяването ѝ при повторно започване (назначаване) на терапия със същото лекарство, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Takotsubo) най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на приложението на лекарството и/или възобновяването ѝ при повторно започване (назначаване) на терапия със същото лекарство, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и чревна пневматоза най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на терапията с лекарството, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES) най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланата реакция при прекратяване на терапията с лекарството, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и лактатна ацидоза най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за риска(овете) от литературата и спонтанните съобщения, включващи тясна времева връзка, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между 5-флуороурацил (интравенозно приложение) и тумор лизис синдром най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на съдържащите 5-флуороурацил (интравенозно приложение) продукти следва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за 5-флуороурацил (интравенозно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) 5 флуороурацил (интравенозно приложение), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (интравенозно приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупрежденията следва да бъдат включени и изменени, както следва:

Кардиотоксичност

Кардиотоксичността се свързва с лечение с флуоропиримидини , включително инфаркт на миокарда, стенокардия, аритмии, миокардит, кардиогенен шок, внезапна смърт, **стрес-кардиомиопатия (синдром на Takotsubo)** и електрокардиографски изменения (включително много редки случаи на удължен QT интервал). Тези нежелани събития са по-чести при пациенти, получаващи постоянна инфузия на 5-флуороурацил вместо болус инжекция. Наличието на предходни случаи на коронарна болест на сърцето може да бъде рисков фактор за **някои** сърдечни нежелани реакции. Поради това следва да се внимава при лечението на пациенти, които са имали болка в гърдите по време на лечението, или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Сърдечната функция следва да се проследява редовно по време на лечение с 5-флуороурацил. В случай на тежка кардиотоксичност лечението следва да се преустанови.

Енцефалопатия

Съобщени са случаи на енцефалопатия (включително хиперамониемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия, **синдром на задна обратима енцефалопатия [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES]**), свързани с лечение с 5-флуороурацил от източници при постмаркетингова употреба. Признаците или симптомите на енцефалопатия са променено психично състояние, обърканост, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациентът развие някой от тези симптоми, лечението се спира и незабавно се изследват серумните нива на амоняк. В случай на повишени серумни нива на амоняк се започва лечение за понижаването му.

Хиперамониемичната енцефалопатия често се появява заедно с лактатна ацидоза.

Тумор лизис синдром

Случаи на тумор лизис синдром, свързани с лечението с флуороурацил, са съобщени от източници при постмаркетингова употреба. Пациентите с повишен риск от тумор лизис синдром (напр. с бъбречно увреждане, хиперурикемия, голям туморен товар, бърза прогресия) следва внимателно да се проследяват. Следва да се обмислят превантивни мерки (напр. хидратация, корекция на нивата на пикочна киселина).

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) лекарствена(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

кожен лупус еритематозус

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Сърдечни нарушения“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

стрес-индуцирана кардиомиопатия (синдром на Takotsubo)

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

чревна пневматоза

Следната(ите) нежелана(и) лекарствена(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на нервната система“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения в метаболизма и храненето“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

лактатна ацидоза

тумор лизис синдром

Листовка

Точка 4

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Възпаление на кожата, причиняващо поява на червени лющещи се петна, което е възможно да възникне едновременно с болка в ставите и повишена температура (кожен лупус еритематозус [КЛЕ])

Сърдечно заболяване, което се проявява с гръдна болка, задух, замаяност, припадъци, неправилен пулс (стрес-индуцирана кардиомиопатия)

Въздух в чревната стена

Сериозно заболяване, което се проявява със затруднено дишане, повръщане и абдоминална болка с мускулни спазми (лактатна ацидоза)

Състояние, характеризиращо се с главоболие, обърканост, припадъци и промени в зрението (синдром на обратима задна енцефалопатия [PRES])

Сериозно усложнение с бърз разпад на ракови клетки, което причинява високи нива на пикочна киселина, калий и фосфат (тумор лизис синдром)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	31 октомври 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 декември 2021 г.