

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre 5-fluorouracil (i.v. podanie) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry, spontánných hlásení zahŕňajúcich v niektorých prípadoch úzku časovú súvislosť a pozitívneho vysadenia a/alebo opätovného nasadenia výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a kožným lupus erythematosus prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry, spontánných hlásení zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a pozitívneho vysadenia a/alebo opätovného nasadenia výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a stresovou kardiomyopatiou (syndróm takotsubo) prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry, spontánných hlásení zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a pozitívneho vysadenia a/alebo opätovného nasadenia výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a pneumatózou čreva prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry, spontánných hlásení zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a pozitívneho vysadenia výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a syndrómom posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry a spontánných hlásení zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a pozitívneho vysadenia výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a laktátovou acidózou prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku (rizikách) z literatúry a spontánných hlásení zahŕňajúcich úzku časovú súvislosť a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi 5-fluorouracilom (i.v.) a syndrómom nádorového rozpadu prinajmenšom za primerane možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.) sa majú náležite upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre 5-fluorouracil (i.v. podanie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) 5-fluorouracil (i.v. podanie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky

obsahujúce 5-fluorouracil (i.v. podanie), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (**nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý**)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Majú byť zahrnuté tieto upozornenia, ktoré sa majú zmeniť takto:

Kardiotoxicita

S liečbou fluoropyrimidínom sa spája kardiotoxicita vrátane infarktu myokardu, angíny, arytmií, myokarditídy, kardiogénneho šoku, náhlej smrti, **stresovej kardiomyopatie (syndróm takotsubo)** a elektrokardiografických zmien (vrátane veľmi zriedkavých prípadov predĺženia intervalu QT). Tieto nežiaduce účinky sú častejšie u pacientov, ktorí dostávajú kontinuálnu infúziu 5-FU namiesto bolusovej injekcie. Rizikovým faktorom pre **niektoré** srdcové nežiaduce reakcie môže byť predchádzajúce ochorenie srdcových artérií. Pri liečbe pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytla bolesť v hrudníku, alebo pacientov s ochorením srdca v anamnéze je preto potrebné postupovať opatrne. Počas liečby 5-FU sa má pravidelne sledovať činnosť srdca. V prípade závažnej kardiotoxicity sa má liečba ukončiť.

Encefalopatia

Zo zdrojov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady encefalopatie (vrátane hyperamonemického encefalopatie, leukoencefalopatie, **syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie [PRES]**) súvisiace s liečbou 5-fluorouracilom. Znakmi alebo príznakmi encefalopatie sú zmena duševného stavu, zmätenosť, dezorientácia, kóma alebo ataxia. Ak sa u pacienta objavia niektoré z týchto príznakov, pozastavte liečbu a okamžite urobte test na hladiny amoniaku v sére. V prípade zvýšených hladín amoniaku v sére začnite liečbu na zníženie hladiny amoniaku. **Spolu s laktátovou acidózou sa často vyskytuje hyperamonemická encefalopatia.**

Syndróm nádorového rozpadu

Zo zdrojov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady syndrómu nádorového rozpadu súvisiaceho s liečbou fluorouracilom. Pacienti so zvýšeným rizikom syndrómu nádorového rozpadu (napr. s poruchou funkcie obličiek, hyperurikémiou, vysokou záťažou nádorom, rýchlou progresiou) sa majú pozorne sledovať. Majú sa zvážiť preventívne opatrenia (napr. hydratácia, úprava vysokých hladín kyseliny močovej).

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva sa majú doplniť tieto nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

kožný lupus erythematosus

Do triedy orgánových systémov Poruchy srdca a srdcovej činnosti sa majú doplniť tieto nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

stresová kardiomyopatia (syndróm takotsubo)

Do triedy orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu sa majú doplniť tieto nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

pneumatóza čreva

Do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému sa majú doplniť tieto nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Do triedy orgánových systémov Poruchy metabolizmu a výživy sa majú doplniť tieto nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

laktátová acidóza

syndróm nádorového rozpadu

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Zápal kože, ktorý spôsobuje červené šupinaté škvrny a môže sa vyskytovať spolu s bolesťou v kĺboch a horúčkou (kožný lupus erythematosus [CLE])

Ochorenie srdca, ktoré sa prejavuje bolesťou v hrudníku, dýchavičnosťou, závratmi, mdlobami, nepravidelným tepom (stresovou kardiomyopatiou)

Vzduch v črevnej stene Závažný stav, ktorý sa prejavuje ťažkosťami pri dýchaní, vracaním a bolesťou brucha spojenou so svalovými kŕčmi (laktátová acidóza)

Stav, ktorý sa vyznačuje bolesťou hlavy, zmätenosťou, záchvatmi a zmenami videnia (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie [PRES])

Závažná komplikácia s rýchlym rozpadom rakovinových buniek, ktorá spôsobuje vysokú hladinu kyseliny močovej, draslíka a fosfátu (syndróm nádorového rozpadu)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, september 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	31. októbra 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. decembra 2021