

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fluoruracilu (intravenózní podání) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti v některých případech, vymizení reakce po vysazení přípravku a/nebo jejího opětovného nástupu po jeho znovunasazení, se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a kožním lupus erythematoses existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti, vymizení reakce po vysazení přípravku a/nebo jejího opětovného nástupu po jeho znovunasazení, se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a stresovou kardiomyopatií (Takotsubo syndrom) existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti, vymizení reakce po vysazení přípravku a/nebo jejího opětovného nástupu po jeho znovunasazení, se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a střevní pneumatózou (pneumatosis intestinalis) existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti a vymizení reakce po vysazení přípravku, se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a syndromem posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti a vymizení reakce po vysazení přípravku, se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a laktátovou acidózou existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Vzhledem k údajům o rizicích dostupným z literatury a ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že mezi fluoruracilem (i.v.) a syndromem nádorového rozpadu existuje přinejmenším opodstatněně možná pravděpodobnost příčinné souvislosti. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících fluoruracil (i.v.) mají být provedeny odpovídající změny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fluoruracilu (intravenózní podání) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fluoruracil (intravenózní podání) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravcích budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem fluoruracilu (intravenózní podání) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (**nový text podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění mají být zahrnuta a změněna takto:

Kardiotoxicita

S léčbou fluorpyrimidiny byly spojeny projevy kardiotoxicity zahrnující infarkt myokardu, anginu pectoris, arytmie, myokarditidu, kardiogenní šok, náhlou smrt, **stresovou kardiomyopatii (Takotsubo syndrom)** a elektrokardiografické změny (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky jsou častější u pacientů, kteří dostávají spíše kontinuální infuzi 5-FU než bolusovou injekci. Předchozí výskyt ischemické choroby srdeční v anamnéze může být rizikovým faktorem pro **některé** srdeční nežádoucí účinky. Pozornost se proto má věnovat léčbě pacientů, u kterých se v průběhu léčby vyskytla bolest na hrudi, nebo pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze. V průběhu léčby 5-FU je třeba pravidelně monitorovat srdeční funkci. V případě závažné kardiotoxicity se má léčba ukončit.

Encefalopatie

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou fluoruracilem hlášeny případy encefalopatií (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie, **syndromu posteriovní reverzibilní encefalopatie (PRES)**). Znamky nebo příznaky encefalopatie zahrnují změny duševního stavu, zmatenost, dezorientaci, kóma nebo ataxii. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, přerušete léčbu a okamžitě vyšetřete koncentraci amoniaku v séru. V případě zvýšených hladin amoniaku v séru zahajte léčbu, která sníží hladinu amoniaku. **Hyperamonemická encefalopatie se často vyskytuje společně s laktátovou acidózou.**

Syndrom nádorového rozpadu

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou fluoruracilem hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu. Pacienty se zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, vysokou nádorovou zátěží, rychlou progresí) je třeba pečlivě sledovat. Je třeba zvážit preventivní opatření (např. hydrataci, korekci vysokých hladin kyseliny močové).

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

kožní lupus erythematoses

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

stresová kardiomyopatie (Takotsubo syndrom)

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

pneumatosis intestinalis

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Do třídy orgánových systémů „Poruchy metabolismu a výživy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

laktátová acidóza

syndrom nádorového rozpadu

Příbalová informace

Bod 4

Není známo: frekvenci z dostupných údajů nelze určit

Zánět kůže, který způsobuje zarudlá šupinatá ložiska a může být provázen bolestí kloubů a horečkou (kožní lupus erythemathodes [anglická zkratka je CLE])

Srdeční onemocnění, které se projevuje bolestí na hrudi, dušností, závratěmi, mdlobami, nepravidelným srdečním rytmem (stresová kardiomyopatie)

Vzduch ve střevní stěně

Závažný stav, který se projevuje potížemi s dýcháním, zvracením a bolestí břicha se svalovými křečemi (laktátová acidóza)

Stav charakterizovaný bolestí hlavy, zmateností, epileptickými záchvaty a změnami vidění (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie [PRES])

Závažná komplikace s rychlým rozpadem nádorových buněk, který způsobuje vysoké hladiny kyseliny močové, draslíku a fosfátu (syndrom nádorového rozpadu)

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	31. října 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. prosince 2021