

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za 5-fluorouracil (intravenska primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i kožnog eritemskog lupusa barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i stresom inducirane kardiomiopatije (Takotsubo sindrom) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i intestinalne pneumatize barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i laktacidoze barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

S obzirom na podatke o riziku/rizicima dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući blisku vremensku povezanost te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna veza između 5-fluorouracila (i.v.) i sindroma lize tumora barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.).

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za 5-fluorouracil (intravenska primjena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) 5-fluorouracil (intravenska primjena) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (intravenska primjena) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenja treba dodati i izmijeniti na sljedeći način:

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost se povezuje s fluoropirimidinskom terapijom i uključuje infarkt miokarda, anginu, aritmije, miokarditis, kardiogeni šok, iznenadnu smrt, **stresom induciranu kardiomiopatiju (Takotsubo sindrom)** i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produljenja QT-intervalu). Ti štetni događaji češći su u bolesnika koji primaju kontinuiranu infuziju 5-fluorouracila nego kod bolusne injekcije. Ranija anamneza bolesti koronarnih arterija može biti čimbenik rizika za **neke** nuspojave povezane sa srcem. Stoga je potreban oprez prilikom liječenja bolesnika kojima se tijekom liječenja javi bol u prsištu ili bolesnika sa srčanom bolesti u anamnezi. Tijekom liječenja 5-fluorouracilom potrebno je redovito pratiti srčanu funkciju. U slučaju teške kardiotoksičnosti liječenje treba prekinuti.

Encefalopatija

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi encefalopatija (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju, leukoencefalopatiju, **sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES]**) koji se povezuju s liječenjem 5-fluorouracilom. Znakovi ili simptomi encefalopatije su promijenjeno stanje svijesti, konfuzija, dezorijentiranost, koma ili ataksija. Ako se kod bolesnika pojavi bilo koji od tih simptoma, odmah prekinite liječenje i napravite pretrage razine amonijaka u serumu. U slučaju povišenih razina amonijaka u serumu započnite s terapijom za sniženje razine amonijaka. **Hiperamonemijska encefalopatija često se javlja zajedno s laktacidozom.**

Sindrom lize tumora

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora povezani s liječenjem fluorouracilom. Potrebno je pomno pratiti bolesnike kod kojih postoji povećani rizik od sindroma lize tumora (npr. kod oštećenja funkcije bubrega, hiperuricemije, visokog tumorskog opterećenja, brze progresije). Potrebno je razmotriti preventivne mjere (npr. hidrataciju, korekciju visokih razina mokraćne kiseline).

- Dio 4.8

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“:

kožni eritemski lupus

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Srčani poremećaji“ dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“:

Stresom inducirana kardiomiopatija (Takotsubo sindrom)

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Gastrointestinalni poremećaji“ dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“:

intestinalna pneumatoza

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji živčanog sustava“ dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“:

sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji metabolizma i prehrane“ dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“:

laktacidoza

sindrom lize tumora

Uputa o lijeku

Dio 4.

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Upala kože koja uzrokuje crvene ljuskave lezije i može se pojaviti zajedno s bolom u zglobovima i vrućicom (kožni eritemski lupus)

Bolest srca kod koje su prisutni bol u prsima, nedostatak zraka, omaglica, nesvjestica i nepravilan rad srca (stresom inducirana kardiomiopatija)

Zrak u stijenci crijeva

Ozbiljno stanje kod kojeg se javlja otežano disanje, povraćanje i bol u abdomenu praćena grčevima mišića (laktacidoza)

Stanje koje karakteriziraju glavobolja, zbunjenost, napadaji i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES])

Ozbiljna komplikacija zbog brzog raspada stanica raka što uzrokuje visoke razine mokraćne kiseline, kalija i fosfata (sindrom lize tumora)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	31. listopada 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	30. prosinca 2021.