

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 (i.v. primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o hipertrigliceridemiji, ektravazaciji, kolitisu, enterokolitisu, nedostatku vitamina B1, Wernickeovoj encefalopatiji i pogrešnoj dijagnozi nedostatka enzima dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) dostupne iz literature i spontanih prijava uključujući, u nekim slučajevima, blisku vremensku povezanost, pozitivan *de-challenge* i/ili *re-challenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da uzročno-posljedična povezanost između 5-fluorouracila (i.v. primjena) i hipertrigliceridemije, ektravazacije, enterokolitisa, nedostatka vitamina B1, Wernickeove encefalopatije i pogrešne dijagnoze nedostatka DPD-a u najmanju ruku predstavlja razumnu mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil (za intravensku primjenu) potrebno izmijeniti u skladu s navedenim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

CMDh predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja liječenja 5-fluorouracilom unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Oštećena funkcija bubrega može dovesti do povišenih razina uracila u krvi što rezultira povećanim rizikom od pogrešne dijagnoze u bolesnika s nedostatkom DPD-a s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega.

[...]

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje predterapijskih plazmatskih razina uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD. Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpun i djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane s rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina. **Razine uracila u krvi treba tumačiti s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti „Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a“ iznad).**

Encefalopatija

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi encefalopatija (uključujući hiperamonemijsku encefalopatiju, leukoencefalopatiju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES], **Wernickeovu encefalopatiju**) povezani s liječenjem 5-fluorouracilom. Znakovi ili simptomi encefalopatije su promijenjeno stanje svijesti, konfuzija, dezorijentiranost, koma ili ataksija. Ako se u bolesnika javi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite liječenje i napravite pretrage razine amonijaka **i vitamina B1** u serumu. U slučaju povišenih razina amonijaka u serumu **ili nedostatka vitamina B1** započeti **odgovarajuću** terapiju ~~za snižavanje amonijaka~~. Hiperamonemijska encefalopatija često se javlja zajedno s laktacidozom.

- Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji metabolizma i prehrane“ s učestalošću „nepoznato“:

- **Hipertrigliceridemija**
- **Nedostatak vitamina B1**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji živčanog sustava“ s učestalošću „nepoznato“:

- **Wernickeova encefalopatija**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava“ s učestalošću „nepoznato“:

- **Enterokolitis**
- **Kolitis (uključujući nekrotizirajući kolitis)**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“ s učestalošću „nepoznato“:

- **Lokalna reakcija uzrokovana ekstravazacijom (bol, oticanje, eritem)**

Uputa o lijeku

Ne predlaže se ažuriranje dijela 2. koje bi odgovaralo ažuriranjima u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka. Dovoljne su postojeće informacije o encefalopatiji i nedostatku DPD-a.

• Dio 4. Moguće nuspojave

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- **Visoke razine triglicerida, vrste masnoća, u krvi**
- **Bol, crvenilo ili oticanje na mjestu infuzije tijekom ili neposredno nakon primjene injekcije/infuzije (može biti posljedica nepravilnog injiciranja u venu)**
- **Nedostatak vitamina B1 i Wernickeova encefalopatija (oštećenje mozga uzrokovano nedostatkom vitamina B1)**
- **Upala u tankom i debelom crijevu koja uzrokuje bol i proljev, što može dovesti do odumiranja crijevnog tkiva (kolitis, enterokolitis)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a :	Sastanak CMDh-a u rujnu
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima :	3. studenoga 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	4. siječnja 2025.