

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za 5-fluorouracil (i.v. uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja stanja po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovnega pojava simptomov po ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in kožnim eritematoznim lupusom vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo, izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovnega pojava simptomov po ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in stresno kardiomiopatijo (sindromom takotsubo) vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo, izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovnega pojava simptomov po ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in intestinalno pnevmatozo vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo in izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo in izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in laktacidozo vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o tveganjih iz literature in spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med 5-fluorouracilom (i.v.) in sindromom tumorske lize vsaj smiselno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za 5-fluorouracil (intravenska uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) 5-fluorouracil (intravenska uporaba), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne

države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo pa je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Vključiti in spremeniti je treba naslednja opozorila:

Kardiotoksičnost

Z zdravljenjem s fluoropirimidini je povezana kardiotoksičnost, vključno z miokardnim infarktom, angino pectoris, aritmijami, miokarditisom, kardiogenim šokom, nenadno smrtjo, **stresno kardiomiopatijo (sindrom takotsubo)** in elektrokardiografskimi spremembami (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni dogodki so v primerjavi z bolusno injekcijo pogostejši pri bolnikih, ki prejemajo neprekinjeno infuzijo 5-fluorouracila. Koronarna arterijska bolezen v anamnezi lahko predstavlja tveganje za pojav **nekaterih** neželenih učinkov, povezanih s srcem. Pri zdravljenju bolnikov, ki so med zdravljenjem poročali o bolečini v prsih, in bolnikov s srčno boleznijo v anamnezi je zato potrebna previdnost. Med zdravljenjem s 5-fluorouracilom je treba redno spremljati delovanje srca. V primeru hude kardiotoksičnosti je treba zdravljenje prekiniti.

Encefalopatija

Pri zdravljenju s 5-fluorouracilom so v obdobju trženja poročali o primerih encefalopatij (vključno s hiperamonemično encefalopatijo, levkoencefalopatijo, **sindromom posterorne reverzibilne encefalopatije [PRES]**). Znaki ali simptomi encefalopatije so spremenjeno duševno stanje, zmedenost, dezorientiranost, koma ali ataksija. Če se pri bolniku pojavi kateri koli od teh simptomov, prekinite zdravljenje in preverite raven amonijaka v serumu. V primeru povišane ravni amonijaka v serumu uvedite zdravljenje za zniževanje ravni amonijaka. **Hiperamonemična encefalopatija se pogosto pojavi skupaj z laktacidozo.**

Sindrom tumorske lize

V obdobju trženja so poročali o primerih sindroma tumorske lize, povezanega z zdravljenjem s fluorouracilom. Bolnike s povečanim tveganjem za sindrom tumorske lize (npr. z ledvično okvaro, hiperurikemijo, velikim tumorskim bremenom, hitrim napredovanjem bolezni) je treba skrbno spremljati. Razmisliti je treba o preventivnih ukrepih (npr. hidratacija, korekcija visoke koncentracije sečne kisline).

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni kože in podkožja“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

kožni eritematozni lupus

Organskemu sistemu „Srčne bolezni“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

stresna kardiomiopatija (sindrom takotsubo)

Organskemu sistemu „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

intestinalna pnevmatoza

Organskemu sistemu „Bolezni živčevja“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Organskemu sistemu „Presnovne in prehranske motnje“ je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo:

laktacidoza

sindrom tumorske lize

Navodilo za uporabo

Poglavje 4

Neznana pogostnost: pogostnosti na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Vnetje kože, ki povzroča nastajanje rdečih, luskastih zaplat in se lahko pojavi skupaj z bolečinami v sklepih in zvišano telesno temperaturo (kožni eritematozni lupus [CLE])

Bolezen srca z bolečinami v prsih, zasoplostjo, omotico, omedlevico, nerednim srčnim utripom (stresna kardiomiopatija)

Zrak v črevesni steni

Resno stanje, ki se kaže s težavami z dihanjem, bruhanjem in bolečinami v trebuhu z mišičnimi krči (laktacidoza)

Stanje, za katerega so značilni glavobol, zmedenost, epileptični napadi in spremembe vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [PRES])

Resen zaplet pri hitri razgradnji rakavih celic, ki povzroča visoke koncentracije sečne kisline, kalija in fosfata (sindrom tumorske lize)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

| | |
|---|---------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh: | Zasedanje skupine CMDh septembra 2021 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom: | 31. oktober 2021 |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 30. december 2021 |