

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo 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-flourouracil (IV uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o hipertrigliceridemiji, ektravazaciji, kolitisu, enterokolitisu, pomanjkanju vitamina B1, Wernickejevi encefalopatiji in napačni diagnozi pomanjkanja dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) iz literature in spontanah poročil, ki so v nekaterih primerih vključevala tesno časovno povezavo, prenehanjem neželenega učinka po prenehanju jemanja zdravila in ponovnim pojavom neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med 5-fluorouracilom (IV uporaba) in hipertrigliceridemijo, ektravazacijo, enterokolitisom, pomanjkanjem vitamina B1, Wernickejevo encefalopatijo in napačno diagnozo pomanjkanja DPD vsaj razumno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo 5-flourouracil (za intravensko uporabo), ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

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 je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Spremeniti je treba naslednje opozorilo:

Testiranje za pomanjkanje DPD

Fenotipsko in/ali genotipsko testiranje pred začetkom zdravljenja s 5-fluorouracilom je priporočljivo kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba veljavne klinične smernice.

Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD z zmerno ali hudo okvaro ledvic, lahko okvarjeno delovanje ledvic povzroči zvišane koncentracije uracila v krvi, zaradi česar se poveča tveganje za napačno diagnozo.

[...]

Fenotipska opredelitev pomanjkanja DPD

Za fenotipsko opredelitev pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih krvnih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi. Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot znak delnega pomanjkanja DPD, ki je povezan s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidina. Koncentracija uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot znak popolnega pomanjkanja DPD, kar je povezano s tveganjem za življenjsko ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidina. **Koncentracije uracila v krvi je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic obravnavati previdno (glejte »Testiranje za pomanjkanje DPD« zgoraj).**

Encefalopatija

Viri iz obdobja trženja so poročali o primerih encefalopatij (vključno s hiperamonemično encefalopatijo, levkoencefalopatijo, sindromom posterorne reverzibilne encefalopatije [PRES], **Wernickejevo encefalopatijo**), povezanih z zdravljenjem s 5-fluorouracilom. Znaki ali simptomi encefalopatije so spremenjeno duševno stanje, zmedenost, dezorientacija, koma ali ataksija. Če se pri bolniku pojavi kateri koli od teh simptomov, prekinite zdravljenje in takoj testirajte koncentracijo amonijaka **in vitamina B1** v serumu. V primeru povišane koncentracije amonijaka v serumu **ali pomanjkanja vitamina B1** uvedite **ustrezno terapijo za zniževanje vsebnosti amoniaka**. Hiperamonemična encefalopatija se pogosto pojavi skupaj z laktatno acidozo.

- Poglavlje 4.8

Pod organski sistem Presnovne in prehranske motnje je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »Neznana«:

- **Hipertrigliceridemija**
- **Pomanjkanje vitamina B1**

Pod organski sistem Bolezni živčevja je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »Neznana«:

- **Wernickejeva encefalopatija**

Pod organski sistem Bolezni prebavil je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »Neznana«:

- **Enterokolitis**
- **Kolitis (vključno z nekrotizirajočim kolitisom)**

Pod organski sistem Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »Neznana«:

- **Lokalna reakcija zaradi ekstravazacije (bolečina, oteklina, eritem)**

Navodilo za uporabo

Posodobitev poglavja 2, ki ustreza posodobitvam v poglavju 4.4 Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni predlagana. Trenutne informacije o encefalopatiji in pomanjkanju DPD so zadostne.

• Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Pogostnost neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo

- **Visoka raven trigliceridov, vrste maščob, v krvi**
- **Bolečina, rdečina ali oteklina na mestu infundiranja med ali kmalu po injiciranju/infundiranju (morebitna posledica tega, ker injekcija ni pravilno vstopila v žilo)**
- **Pomanjkanje vitamina B1 in Wernickejeva encefalopatija (poškodba možganov zaradi pomanjkanja vitamina B1)**
- **Vnetje v tankem in debelem črevesju, ki povzroča bolečine in drisko ter lahko vodi do odmrtja tkiva črevesja (kolitis, enterokolitis)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	03. november 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	04. januar 2025