

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за 5-флуороурацил (за i.v. приложение), научните заключения са, както следва:

Наличните данни за дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), както и ползите и ограниченията на предварителното генотипиране при пациенти, лекувани с 5-флуороурацил и неговото предлекарство капецитабин, са обсъдени на ниво ЕС през 2017 г. ([протокол от заседание на PRAC от юли 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC счита, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за i.v. приложение), трябва да бъде актуализирана, за да включи информация за дефицит на DPD и генотипиране на DPYD в съответствие със заключенията от този преглед.

Информацията, че не съществува специфичен антидот, трябва да бъде премахната от точка 4.9 от Кратката характеристика на продукта (КХП), тъй като не е в съответствие с прегледаните литературни данни.

В допълнение, данните от отчетния период, кумулативните данни, литературните доклади и предполагаемия механизъм на действие показват, че е възможна връзка между лечението с 5-флуороурацил (за i.v. приложение) и хиперамонемична енцефалопатия. Клиничната прогноза на хиперамонемичната енцефалопатия, както и известният риск от левкоенцефалопатия, зависят във висока степен от ранната диагностика на заболяването и незабавното лечение; поради това трябва да се добави общо предупреждение, за да се осигури ранното идентифициране и лечение. Възможният механизъм на действие и делът на пациентите с бъбречно или чернодробно нарушение при случаите на хиперамонемична енцефалопатия подкрепят предположението, че те могат да бъдат рискови фактори за тази нежелана реакция. Това също трябва да бъде отразено в точка 4.4. Хиперамонемичната енцефалопатия трябва да бъде описана също и в точка 4.8 от КХП. Левкоенцефалопатията е известен риск при пациенти, приемащи високи дози 5-FU и при пациенти с дефицит на DPD. Тъй като данните са ограничени, информацията от литературата не позволява да се изключи, че тя може да представлява риск и при по-ниски дози или при пациенти без дефицит на DPD. Съществуващият тест в точка 4.8 трябва да бъде съответно актуализиран.

Сърдечните нарушения са важен идентифициран риск при 5-флуороурацил. Като се има предвид цялата налична информация за кардиотоксичност при пациенти, лекувани с 5-флуороурацил, включително наскоро публикуваните становище и актуализирано ръководство на Европейското дружество по онкология, PRAC счита, че в точка 4.4 трябва да бъде включено предупреждение, с което да се опише вида на наблюдаваната кардиотоксичност и да се предупреди, че тя е по-честа при пациенти, подложени на непрекъсната инфузия. Необходимо е да е включи напомняне за мониториране на сърдечната функция по време на лечението и за прекратяване на лечението в случай на тежка кардиотоксичност. Предупреждението трябва също да информира, че предишната анамнеза за исхемична болест на сърцето може да бъде рисков фактор за сърдечни нежелани реакции. Поради това е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти с болка в гърдите по време на курсовете на лечение или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Също така е необходимо да се покаже причинно-следствената връзка между лечението с 5-флуороурацил и случаите на сърдечен арест и перикардит. Те трябва да бъдат включени като нежелани лекарствени реакции в продуктовата информация. Въз основа на литературни данни и спонтанни съобщения, PRAC счита, че съществува причинно-следствена връзка между лечението с 5-флуороурацил и перикардита. Тези нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат включени в продуктовата информация в категория "с неизвестна честота".

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за 5-флуороурацил (за i.v. приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) 5-флуороурацил (за i.v. приложение), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (за i.v. приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да се добави следното противопоказание:

- При пациенти с известна пълна липса на активност на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) (вж. точка 4.4).

- Точка 4.4

Трябва да се добавят следните предупреждения:

Кардиотоксичност

Терапията с флуоропиримидин се свързва с кардиотоксичност, която включва миокарден инфаркт, стенокардия, аритмии, миокардит, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани събития са по-чести при пациенти, които получават непрекъсната инфузия 5-флуороурацил, отколкото при болус инжекция. Предишна анамнеза за исхемична болест на сърцето може да бъде рисков фактор за сърдечни нежелани реакции. Поради това е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти с болка в гърдите по време на курсове на лечение или пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване. Сърдечната функция трябва да се проследява редовно по време на лечението с флуороурацил. В случай на тежка кардиотоксичност, лечението трябва да се преустанови.

[...]

Енцефалопатия

От постмаркетингови източници са съобщени случаи на енцефалопатии (включително хиперамонемична енцефалопатия, левкоенцефалопатия), свързани с лечение с 5-флуороурацил. Признаците или симптомите на енцефалопатия са променен психичен статус, обърканост, дезориентация, кома или атаксия. Ако пациентът развие някой от тези симптоми, лечението трябва да се прекъсне и незабавно да се изследват нивата на серумния амоняк. В случай на повишени серумни нива на амоняк се започва лечение за тяхното понижаване.

При приложение на флуороурацил при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане е необходимо повишено внимание. Пациентите с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция може да имат повишен риск от хиперамонемия и хиперамонемична енцефалопатия.

[...]

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)

Редките случаи на неочаквана тежка токсичност (напр. стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-флуороурацил, се отдават на дефицит на DPD активност.

Пациенти с ниска или липсваща активност на DPD, ензим, който участва в разграждането на флуороурацил, са изложени на повишен риск от тежки, животозастрашаващи, или летални нежелани реакции, причинени от флуороурацил.

Въпреки че дефицитът на DPD не може точно да бъде определен, е известно, че пациенти с определени хомозиготни или определени съставни хетерозиготни мутации в локуса на DPYD гена (напр. DPYD*2A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 варианти), които могат да предизвикат пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD (определена чрез лабораторни тестове), имат най-висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с 5-флуороурацил (вж. точка 4.3). Няма доказано безопасна доза за пациенти с пълна липса на активност на DPD.

Доказано е, че пациенти с определени хетерозиготни DPYD варианти (напр. DPYD*2A, с.1679T>G, с.2846A>T and с.1236G>A/НарВ3 варианти), имат повишен риск от тежка токсичност при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на хетерозиготния DPYD*2A генотип в DPYD гена при пациенти от европейската раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за с.1236G>A/НарВ3 варианти и 0,07 до 0,1% за с.1679T> G. Генотипирането за тези алели се препоръчва за идентифициране на пациенти с повишен риск от тежка токсичност. Данните за честотата на тези варианти на DPYD при други популации, различни от европейската, са ограничени. Не може да се изключи, че други редки варианти също могат да бъдат свързани с повишен риск от тежка токсичност.

Пациентите с частичен дефицит на DPD (като тези с хетерозиготни мутации в DPYD гена), когато се счита, че ползите от 5-флуороурацил надхвърлят рисковете (като се вземе предвид целесъобразността на алтернативна химиотерапевтична схема без флуоропиримидин), трябва да се лекуват изключително внимателно, при често проследяване с коригиране на дозата в зависимост от токсичността. За да се избегне сериозна токсичност, при тези пациенти може да се обмисли намаляване на началната доза. Липсват достатъчно данни, за да се препоръча конкретна доза при пациенти с частична активност на DPD, измерена чрез специфичен тест. Съобщено е, че вариантите DPYD*2A, с.1679T> G водят до по-голямо намаляване на ензимната активност в сравнение с други варианти, с по-висок риск от странични ефекти. Понастоящем не е сигурно какви са последствията от понижената доза върху ефикасността. Следователно, при липса на сериозна токсичност, дозата може да се увеличи, при внимателно проследяване на пациента.

Пациентите, които са с отрицателен резултат от изследването за гореспоменатите алели, все пак могат да имат риск от тежки нежелани реакции.

При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с 5-флуороурацил, както и при пациенти с отрицателен резултат от изследването за специфичните DPYD варианти, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кръвта и лимфната система“, в категория „чести“:

- **фебрилна неутропения**

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Инфекции и инфестации“, в категория „много чести“:

- **инфекции**

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Сърдечни нарушения“, в категория „много редки“:

- **сърдечен арест**

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Сърдечни нарушения“, в категория „с неизвестна честота“:

- **перикардит**

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на нервната система“, в категория „с неизвестна честота“:

- **хиперамонемична енцефалопатия**

Ако е приложимо, трябва да се промени описанието на следната нежелана реакция в СОК „Нарушения на нервната система“:

- левкоенцефалопатия, включително атаксия, остър церебеларен синдром, дизартрия, обърканост, дезориентация, миастения, афазия, конвулсии или кома при пациенти, приемащи високи дози 5-FU и при пациенти с дефицит на DPD
- Точка 4.9

Всяка информация, свързана с факта, че не съществува антидот, трябва да бъде изтрита.

- Точка 5.2

Трябва да се добави следното:

5-флуороурацил се катаболизира чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая, бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицитът на DPD може да доведе до повишена токсичност на 5-флуороурацил (вж. точка 4.3 и 4.4).

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате [име на продукта]

Не използвайте [име на продукта]:

- **ако знаете, че нямате никаква активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате [име на продукта]

- **ако знаете, че имате частичен дефицит на активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)**
- **ако имате проблеми със сърцето. Информирайте Вашия лекар, ако получите болка в гърдите по време на лечението.**

Дефицит на DPD: Дефицитът на DPD е рядко заболяване, което съществува при раждането и което обикновено не се свързва със здравословни проблеми, освен ако

не приемате определени лекарства. Ако имате неразпознат дефицит на DPD и Ви се приложи 5-флуороурацил, Вие сте изложени на повишен риск от остро ранно начало на тежки форми на нежеланите реакции, описани в точка 4 „Възможни нежелани реакции“. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте обезпокоени за някоя от нежеланите реакции или ако забележите допълнителни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите следните признаци или симптоми: нововъзникнало състояние на обърканост, дезориентация или по друг начин променен психичен статус, затруднения с равновесието или координацията, зрителни нарушения. Това може да са признаци на енцефалопатия, която може да доведе до кома и смърт, ако не бъде лекувана.

4. Възможни нежелани реакции

Ако нещо от изброените Ви се случи, незабавно уведомете Вашия лекар:

[...]

- **болка в гърдите**

- **задух**

[...]

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- **инфекции**

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

[...]

- **намаляване на броя на белите кръвни клетки, съпроводено с повишена температура**

[...]

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

[...]

- **сърдечен арест**

[...]

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

[...]

- **хиперамонемична енцефалопатия (нарушение на мозъчната функция, което се причинява от повишени нива на амоняк)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2018 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 ноември 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 януари 2019 г.