

I priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų)
sąlygas**

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Turimi duomenys apie DPD stoką, o taip pat išankstinio genotipavimo 5-fluorouracilu ir jo provaistu kapecitabinu gydytų pacientų naudą ir apribojimus 2017 m. buvo aptarti ES lygiu (2017 m. liepos mėn. PRAC protokolais; EMEA/H/C/000316/II/0074). PRAC nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną), informacija turi būti atnaujinta įtraukiant informaciją apie DPD stoką ir DPYD genotipavimą pagal šios peržiūrėtos versijos išvadas.

Iš preparato charakteristikų santraukos (SmPC) 4.9 skyriaus turi būti pašalinta visa informacija apie tai, kad nėra specifinio priešnuodžio, nes ji neatitinka peržiūrėtos literatūros duomenų.

Be to, atskaitinis intervalas, suvestiniai duomenys, literatūros ataskaitos ir patikimas veikimo mechanizmas rodo, kad yra galimas ryšys tarp gydymo 5-fluorouracilu (leidžiamo į veną) ir hiperamoneminės encefalopatijos. Hiperamoneminės encefalopatijos klinikinė prognozė ir žinoma leukoencefalopatijos rizika labai priklauso nuo ankstyvos ligos diagnozės ir skubaus gydymo; todėl, užtikrinant ankstyvą nustatymą ir gydymą, turi būti įtrauktas bendras įspėjimas. Galimas mechanizmas ir inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų proporcija hiperamoneminės encefalopatijos atvejų tarpe patvirtina, kad tai gali būti šio šalutinio poveikio rizikos faktoriai. Tai taip pat turi būti nurodyta 4.4 skyriuje. Hiperamoneminė encefalopatija taip pat turi būti nurodyta preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje. Leukoencefalopatija yra žinomas pacientų, vartojančių dideles 5-FU dozes, ir pacientų, kuriems pasireiškia DPD stoka, rizikos faktorius. Nors duomenų nepakanka, literatūroje pateikiama informacija neleidžia atmesti tikimybės, kad rizika galima ir pacientams, vartojantiems mažesnes dozes, arba pacientams, kuriems nepasireiškia DPD stoka. Esamas 4.8 skyriaus tekstas turi būti atitinkamai atnaujintas.

Širdies veiklos sutrikimai yra reikšmingas nustatytas 5-fluorouracilo rizikos faktorius. Įvertinęs visą turimą informaciją apie kardiotoksinį poveikį 5-fluorouracilu gydytiems pacientams, įskaitant pastarąjį Europos bendruomenės pozicijos dokumentą ir atnaujintas onkologijos taisykles, PRAC nustatė, kad 4.4 skyrius turi būti papildytas įspėjimu, skirtu apibūdinti nustatyto kardiotoksinio poveikio tipą ir įspėti, kad jie dažniau pasitaiko pacientams, kuriems atliekama nepertraukiama infuzija. Skirta paraginti stebėti širdies veiklą gydymo metu ir nutraukti gydymą esant sunkiam kardiotoksiniam poveikiui. Įspėjime taip pat turi būti informuojama, kad dėl ankstesnės vainikinės arterijos ligos galimas šalutinio poveikio širdžiai rizikos faktorius. Todėl reikia būti atsargiais gydant pacientus, kurie gydymo metu jautė skausmą krūtinėje, arba pacientus, sirgusius širdies liga. Be to, buvo nustatytas priežastinis ryšys tarp gydymo 5-fluorouracilu ir širdies sustojimo ir perikardito atvejų. Jie turi būti įtraukti į preparato informaciją kaip šalutinis vaistų poveikis. Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis ir spontaniniais pranešimais, PRAC nustatė, kad yra priežastinis ryšys tarp gydymo 5-fluorouracilu ir perikarditu. Šis šalutinis vaistų poveikis turi būti įtrauktas į preparato informaciją ties „Dažnis nežinomas“.

Buvo gauta pranešimų apie širdies sustojimo, febrilinės neutropenijos ir infekcijų atvejus po gydymo 5-fluorouracilu. Šis šalutinis vaistų poveikis turi būti įtrauktas į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną), informaciją.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leidžiamo į veną), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Turi būti įtraukta ši kontraindikacija:

- Pacientams, kuriems yra nustatytas visiškas fermento DPD (dihidropirimidino dehidrogenazės) aktyvumo nebuvimas (žr. 4.4 skyrių)

- 4.4 skyrius

Turi būti įtraukti tokie įspėjimai:

Kardiotoksiškumas

Kardiotoksiškumas buvo susietas su gydymu fluoropirimidinu, įskaitant miokardo infarkta, krūtinės angina, aritmijas, miokarditą, kardiogeninį šoką, staigią mirtį ir elektrokardiografinius pokyčius (įskaitant labai retus QT pailgėjimo atvejus). Šis šalutinis poveikis dažniau pasireiškia pacientams, kuriems taikoma ištisinė fluorouracilo infuzija, o ne smūginė injekcija. Anksčiau persirgta vainikinių arterijų liga gali tapti šalutinių širdies reakcijų rizikos faktoriumi. Todėl gydant pacientus, kurie gydymo metu jautė skausmą krūtinėje arba sirgusiems širdies liga reikia laikytis atsargumo. Gydymo fluorouracilu metu širdies veiklą būtina reguliariai stebėti. Pasireiškus sunkiam kardiotoksiškumui gydymą reikia nutraukti.

[...]

Encefalopatija

Iš pateikus į rinką gautų šaltinių buvo gauta pranešimų apie encefalopatijos (įskaitant hiperamonemine encefalopatiją, leukoencefalopatiją) atvejus, siejamus su gydymu fluorouracilu. Encefalopatijos požymiai arba simptomai yra pasikeitusi protinė būklė, sutrikimas, orientacijos praradimas, koma arba ataksija. Jei pacientui pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, pristabdykite gydymą ir nedelsiant ištirkite amoniako koncentraciją kraujyje. Jeigu amoniako koncentracija padidėjusi, pradėkite amoniako koncentraciją mažinantį gydymą.

Reikia būti atsargiais skiriant fluorouracilo pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija sutrikusi. Pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija yra sutrikusi gali kilti didesnis hiperamonemijos ir hiperamoneminės encefalopatijos pavojus.

[...]

Dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka

Manoma, kad retas, netikėtas ir ūmus toksinis 5-fluorouracilo poveikis (pvz., stomatitas, viduriavimas, gleivinės uždegimas, neutropenija ir neurotoksiškumas) yra susijęs su sumažėjusiu DPD aktyvumu.

Pacientams, kuriems yra sumažėjęs arba išnykęs fluorouracilo metabolizme dalyvaujančio fermento DPD aktyvumas, kyla padidintas sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų fluorouracilo sukeltų šalutinių reiškinių pavojus. Nors DPD stokos tiksliai apibrėžti negalima, žinoma, kad pacientai, DPYD geno lokuse turintys tam tikrų homozigotinių arba tam tikrų junginių heterozigotinių mutacijų (pvz., DPYD*2A,

c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantai), kurie gali sukelti visišką arba beveik visišką DPD fermentų veiklos nebuvimą (nustatyta laboratoriniais tyrimais), kyla padidėjęs gyvybei pavojingo arba mirtino toksiškumo pavojus, todėl jie neturi būti gydomi 5-fluorouracilu (žr. 4.3 skyrių). Nėra įrodymų apie kokios nors dozės saugumą pacientams su visišku DPD aktyvumo nebuvimu.

Nustatyta, kad pacientams su tam tikrais heterozigotiniais DPYD variantais (įskaitant DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantus) kyla padidintas sunkaus toksiškumo pavojus gydant fluoropirimidinais.

Heterozigotinio DPYD*2A genotipo dažnis pacientų kaukazičių DPYD gene yra apie 1 %, c.2846A>T – 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantams – 2,6–6,3 % ir c.1679T>G – nuo 0,07 iki 0,1 %. Rekomenduojama genotipuoti šias aleles siekiant nustatyti pacientus, kuriems kyla padidintas sunkaus toksiškumo pavojus. Turimas ribotas kiekis duomenų apie šių DPYD variantų dažnumą ne baltosios rasės populiacijos. Negalima atmesti tikimybės, kad kiti reti variantai taip pat gali būti susieti su padidėjusiu sunkaus toksinio poveikio pavojumi.

Pacientai, kuriems nustatyta dalinė DPD stoka (pavyzdžiui tie, kurių DPYD gene yra heterozigotinių mutacijų) ir tais atvejais, kai manoma, kad 5-fluorouracilo nauda viršija riziką (atsižvelgiant į alternatyvaus chemoterapinio gydymo nenaudojant fluoropirimidino režimo tinkamumą), turi būti gydomi itin atsargiai ir užtikrinant dažną stebėjimą su dozės koregavimu atsižvelgiant į toksiškumą. Šiems pacientams gali būti nuspręsta sumažinti pradinę dozę, siekiant išvengti sunkaus toksiškumo. Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti specifinę dozę pacientams su daliniu DPD aktyvumu, išmatuotu atliekant specialų testą. Buvo gauta pranešimų, kad DPYD*2A, c.1679T>G variantai labiau sumažina fermentų aktyvumą nei kiti variantai, kurių šalutinio poveikio rizika didesnė. Šiuo metu nėra tikrai žinomos sumažintos dozės pasekmės veiksmingumui. Todėl nesant sunkaus toksiškumo dozė galima didinti atidžiai stebint pacientą.

Pacientai, kurių aukščiau minėtų alelių tyrimo rezultatai buvo neigiami, vis tiek gali patirti sunkų šalutinį poveikį.

5-fluorouracilo vartojantiems pacientams, kuriems yra nediagnozuota DPD stoka, o taip pat pacientams, kurių specifinių DPYD variantų tyrimo rezultatas buvo neigiamas, gali atsirasti gyvybei pavojingas toksinis poveikis, pasireiškiantis kaip ūminis perdozavimas (žr. 4.9 skyrių). Jei atsiranda 2–4 laipsnio ūminis toksinis poveikis, reikia nedelsiant nutraukti gydymą. Sprendimas, ar vaistinio preparato vartojimą nutraukti visam laikui, turi būti paremtas klinikiniu pastebėto toksinio poveikio pradžios, trukmės ir sunkumo įvertinimu.

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasėje „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“ turi būti įtrauktas žemiau nurodytas „dažnai“ pasireiškiantis šalutinis poveikis:

- **febrilinė neutropenija**

Organų sistemų klasėje „Infekcijos ir infestacijos“ turi būti įtrauktas žemiau nurodytas „labai dažnai“ pasireiškiantis šalutinis poveikis:

- **infekcijos**

Organų sistemų klasėje „Širdies sutrikimai“ turi būti įtrauktas žemiau nurodytas „labai retai“ pasireiškiantis šalutinis poveikis:

- **širdies sustojimas**

Organų sistemų klasėje „Širdies sutrikimai“ turi būti įtrauktas žemiau nurodytas šalutinis poveikis, kurio „dažnis nežinomas“:

- **perikarditas**

Organų sistemų klasėje „Nervų sistemos sutrikimai“ turi būti įtrauktas žemiau nurodytas šalutinis poveikis, kurio „dažnis nežinomas“:

- **hiperamoneminė encefalopatija**

Jei taikytina, organų sistemų klasėje „Nervų sistemos sutrikimai“ turi būti pakeistas šio šalutinio poveikio aprašymas:

- leukoencefalopatija, įskaitant ataksiją, ūminį smegenėlių sindromą, dizartrią, sutrikimą, orientacijos praradimą, miasteniją, afaziją, traukulius arba komą ~~pacientams, vartojantiems didelės 5-FU ir pacientams su DPD nepakankamumu~~
- 4.9 skyrius

Visos nuorodos į faktą, kad priešnuodis neegzistuoja, turi būti pašalintos.

- 5.2 skyrius

Turi būti įtraukta ši informacija:

Veikiant fermentui dihidropirimidindehidrogenazei (DPD), 5-fluorouracilas toliau katabolizuojamas į daug mažiau toksišką dihidro-5-fluorouracilą (FUH₂). Dihidropirimidinazė skaldo pirimidino žiedą ir susidaro 5-fluoro-ureidopropiono rūgštis (FUPR). Galiausiai β-ureidopropionazė skaldo FUPR ir susidaro α-fluoro-β-alaninas (FBAL), kuris šalinamas su šlapimu. Dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) aktyvumas yra reakcijos greitį ribojantis veiksnys. Trūkstant DPD, gali padidėti 5-fluorouracilo toksiškumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant 5-fluorouracilą

5-fluorouracilo vartoti negalima:

- jeigu jums yra nustatytas visiškas fermento DPD (dihidropirimidino dehidrogenazės) aktyvumo nebuvimas

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti 5-fluorouracilą.

- **jeigu jums yra nustatytas sumažėjęs fermento DPD (dihidropirimidino dehidrogenazės) aktyvumas:**
- **jeigu turite širdies problemų. Jei gydymo metu pajuntate bet kokio pobūdžio skausmą krūtinėje, pasakykite apie tai savo gydytojui.**

DPD stoka: DPD stoka yra retas sveikatos sutrikimas, pasireiškiantis tik gimus, kuris paprastai nėra priskiriamas sveikatos problemoms, kol jums nepaskiriami tam tikri vaistiniai preparatai. Jeigu jums yra nenustatyta DPD stoka ir pavartosite 5-fluorouracilo, jums kils padidintas šalutinių reiškinių, išvardytų 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, ūmaus pasireiškimo ankstyvame gydymo etape pavojus. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jums neramu dėl kurio nors šalutinio poveikio arba jeigu pasireiškė kitas lapelyje nenurodytas šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nedelsdami kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu pasireiškia šie požymiai arba simptomai: nauji sutrikimo, orientacijos praradimo ar kitaip pasikeitusios protinės būklės, sutrikusio balanso ar koordinacijos, regėjimo sutrikimų atvejai. Tai gali būti encefalopatijos požymiai, kurie, jų negydant, gali tapti komos ir mirties priežastimi.

4. Galimas šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė:

[...]

- skausmai krūtinėje

- dusulys

[...]

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- infekcijos

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

[...]

- mažas leukocitų kiekis kartu su karščiavimu

[...]

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių

Labai reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

[...]

- širdies sustojimas

[...]

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

[...]

- hiperamoneminė encefalopatija (smegenų veiklos sutrikimas, kurį sukelia padidėjusi amoniako koncentracija)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. rugsėjis, <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. lapkričio 3 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019 m. sausio 2 d.