

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant duomenis apie kai kuriais atvejais nustatytą glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į teigiamus vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) vartojimo atnaujinimo tyrimo rezultatus, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su odos raudonąja vilklige yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant duomenis apie glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į teigiamus vartojimo nutraukimo ir (arba) vartojimo atnaujinimo tyrimo rezultatus, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su streso sukelta kardiomiopatija (Takotsubo sindromu) yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant duomenis apie glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į teigiamus vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) vartojimo atnaujinimo tyrimo rezultatus, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su žarnų pneumatoze yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant duomenis apie glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į teigiamą vaistinio preparato vartojimo nutraukimo tyrimo rezultata, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant duomenis apie glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į teigiamą vaistinio preparato vartojimo atnaujinimo tyrimo rezultata, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su laktato acidoze yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie riziką, įskaitant duomenis apie glaudų vaistinio preparato vartojimo ir šalutinio poveikio ryšį laiko požiūriu, taip pat į galimą veikimo mechanizmą, PRAC laikosi nuomonės, kad priešastinis 5-fluorouracilo (intraveninio) vartojimo ryšys su naviko lizės sindromu yra bent pagrįstai galimas. PRAC priėjo išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), informacinius dokumentus.

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

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

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl 5-fluorouracilo (skirto leisti į veną), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra 5-fluorouracilo (skirtų leisti 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 (skirtų leisti į veną), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, 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

- 4.4 skyrius

Įspėjimai turėtų būti įtraukti ir iš dalies pakeisti taip, kaip nurodyta toliau.

Kardiotoksiškumas

Fluoropirimidinų terapija siejama su kardiotoksiškumu, įskaitant miokardo infarktą, krūtinės anginą, širdies ritmo sutrikimus, miokarditą, kardiogeninį šoką, staigią mirtį, **streso sukeltą kardiomiopatiją (Takotsubo sindromą)** ir elektrokardiografinius pokyčius (įskaitant labai retus QT intervalo pailgėjimo atvejus). Pacientams, kuriems atliekama nepertraukiama 5-FU infuzija, šie nepageidaujami reiškiniai pasireiškia dažniau, nei atliekant boliusinę injekciją. Anksčiau diagnozuota vainikinių arterijų liga gali būti **tam tikru** nepageidaujamų širdies reakcijų rizikos veiksnys. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems gydymo kurso metu pasireiškė krūtinės skausmas, arba pacientus, kurie praeityje sirgo širdies liga. Gydymo 5-FU laikotarpiu reikia reguliariai tikrinti širdies funkciją. Pasireiškus sunkiam kardiotoksiškumui, gydymą reikia nutraukti.

Encefalopatija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie su gydymu 5-fluorouracilu susijusius encefalopatijos (įskaitant hiperamoneminę encefalopatiją, leukoencefalopatiją, **užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą (angl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)**) atvejus. Encefalopatijos požymiai arba simptomai yra pakitusi psichikos būklė, sumišimas, sutrikusi orientacija, koma ar ataksija. Jei pacientui pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, nutraukite gydymą ir nedelsdami išstirkite amoniako koncentraciją serume. Padidėjus amoniako koncentracijai serume, reikia pradėti amoniako koncentracijos mažinimo terapiją.

Hiperamoneminė encefalopatija neretai pasireiškia kartu su laktato acidoze.

Naviko lizės sindromas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie su gydymu fluorouracilu susijusius naviko lizės sindromo atvejus. Pacientus, kuriems yra didesnė naviko lizės sindromo rizika (pvz., kurių sutrikusi inkstų funkcija, kuriems diagnozuota hiperurikemija, nustatytas didelis navikinių ląstelių skaičius, spartus ligos progresavimas), reikia atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti galimybę imtis prevencinių priemonių (pvz., skirti skysčių, sureguliuoti padidėjusią šlapimo rūgšties koncentraciją).

- 4.8 skyrius

SOK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

odos raudonoji vilkligė.

SOK „Širdies sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

streso sukelta kardiomiopatija (Takotsubo sindromas).

SOK „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

žarnų pneumatozė.

SOK „Nervų sistemos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*).

SOK „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad jų dažnis nežinomas:

laktato acidozė;

naviko lizės sindromas.

Pakuotės lapelis

4 skyrius

Dažnis nežinomas – negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

Odos uždegimas, dėl kurio ant jos formuojasi raudonos žvyneliais padengtos dėmės ir kuris gali pasireikšti kartu su sąnarių skausmu ir karščiavimu (odos raudonoji vilkligė (ORV))

Širdies liga, kuri pasireiškia krūtinės skausmu, dusuliu, svaiguliu, alpuliu, neritmingu širdies plakimu (streso sukelta kardiomiopatija)

Oras žarnų sienelėje

Sunkus sutrikimas, kuris pasireiškia pasunkėjusiu kvėpavimu, vėmimu ir skausmu juosmens srityje su mėšlungiu (laktato acidozė)

Būklė, kuri pasireiškia galvos skausmu, sumišimu, traukuliais ir regėjimo pakitimais (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES))

Sunki komplikacija, kai sparčiai irsta vėžinės ląstelės, dėl to kraujyje susidaro didelė šlapimo rūgštis, kalio ir fosfatų koncentracija (naviko lizės sindromas)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2021 m. rugsėjo mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. spalio 31 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. gruodžio 30 d.