

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

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.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie hipertrigliceridemiją, ekstravazaciją, kolitą, enterokolitą, vitamino B1 stoką, Vernikės (*Wernicke*) encefalopatiją ir klaidingą dihidropirimidino dehidrogenazės (*DPD*) stokos diagnozę, gautus iš literatūros, spontaninių pranešimų, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) pakartotinį jų atsiradimą vėl pradėjus jį vartoti bei atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp 5-fluorouracilo (skirto leisti į veną) ir hipertrigliceridemijos, ekstravazacijos, kolito, enterokolito, vitamino B1 stokos, Vernikės (*Wernicke*) encefalopatijos ir neteisingos *DPD* stokos diagnozės yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (skirto leisti į veną), informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

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 (skirto leisti į veną), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

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

Įspėjimas turėtų būti iš dalies pakeistas taip:

DPD stokos tyrimai

Prieš pradėdant gydymą 5-fluorouracilu, rekomenduojama atlikti fenotipo ir (arba) genotipo tyrimus, nepaisant abejonių dėl optimalios tyrimų iki gydymo metodikos. Reikia atsižvelgti į taikomas kliniškes rekomendacijas.

Dėl sutrikusios inkstų funkcijos gali padidėti uracilo kiekis kraujyje, todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka ir vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, padidėja klaidingos diagnozės rizika.

[...]

DPD stokos fenotipinis apibūdinimas

Atliekant DPD stokos fenotipinį apibūdinimą, rekomenduojama išmatuoti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujo plazmoje iki gydymo. Iki gydymo padidėjusi uracilo (U) koncentracija yra susijusi su padidėjusia toksinio poveikio rizika. Nepaisant abejonių dėl uracilo ribinių verčių, apibrėžiančių visišką ir dalinę DPD stoką, reikia manyti, kad ≥ 16 ng/ml ir < 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidino toksinio poveikio rizika. Reikia manyti, kad ≥ 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidino toksinio poveikio rizika. **Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, uracilo kiekį kraujyje reikia vertinti atsargiai (žr. aukščiau „DPD stokos tyrimai“).**

Encefalopatija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie encefalopatijos (įskaitant hiperamoneminės encefalopatijos, leukoencefalopatijos, užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo [angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES], **Vernickės (Wernicke) encefalopatijos**) atvejus, siejamus su gydymu fluorouracilu. Encefalopatijos požymiai arba simptomai yra pasikeitusi protinė būklė, sumišimas, dezorientacija, koma arba ataksija. Jei pacientui pasireiškia kuris nors iš šių simptomų, sustabdykite gydymą ir nedelsdami ištirkite amoniako **bei vitamino B1** koncentraciją kraujyje. Jeigu amoniako koncentracija padidėjusi **arba yra vitamino B1 stoka**, pradėkite amoniako koncentraciją mažinantį **atitinkamą** gydymą. Hiperamoneminė encefalopatija neretai pasireiškia kartu su laktato acidoze.

- 4.8 skyrius

Į Organų sistemos klasę „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“, kurių dažnis nežinomas, reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

- **Hipertrigliceridemija**
- **Vitamino B1 stoka**

Į Organų sistemos klasę „Nervų sistemos sutrikimai“, kurių dažnis nežinomas, reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

- **Vernickės (Wernicke) encefalopatija**

Į Organų sistemos klasę „Virškinimo trakto sutrikimai“, kurių dažnis nežinomas, reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

- **Enterokolitas**
- **Kolitas (įskaitant nekrotizuojantį kolitą)**

Į Organų sistemos klasę „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“, kurių dažnis nežinomas, reikėtų įtraukti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

- **Ekstravazacijos sukelta vietinė reakcija (skausmas, patinimas, eritema)**

Pakuotės lapelis

Nesiūloma atnaujinti 2 skyriaus, atitinkančio PCS 4.4 skyriaus atnaujinimus. Dabartinės informacijos apie encefalopatiją ir DPD stoką pakanka.

- **4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis**

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- **Didelis trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kiekis kraujyje**
- **Skausmas, paraudimas ar patinimas infuzijos vietoje injekcijos ir (arba) infuzijos metu arba netrukus po jos (gali pasireikšti dėl to, kad injekcija tinkamai nepateko į veną)**
- **Vitamino B1 stoka ir Vernickės (Wernicke) encefalopatija (smegenų pažeidimas dėl vitamino B1 stokos)**
- **Plonosios ir storosios žarnos uždegimas, sukeliantis skausmą ir viduriavimą, dėl kurio gali būti pažeisti žarnyno audiniai (kolitas, enterokolitas)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. lapkričio 3 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2025 m. sausio 4 d.