

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par 5-fluoruracilu (i.v. formas) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pieejamie dati par dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) deficītu, kā arī sākotnējās genotipēšanas ieguvumiem un ierobežojumiem pacientiem, kuri ārstēti ar 5-fluoruracilu un tā aktīvās vielas priekštecī kapecitabīnu, tika apspriesti ES līmenī 2017. gadā ([PRAC minutes July 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC nolēma, ka 5-fluoruracilu (i.v. formas) saturošo zāļu aprakstus jāatjauno, papildinot ar informāciju par DPD deficītu un DPYD genotipēšanu saskaņā ar šī pārskata secinājumiem.

No zāļu apraksta 4.9. apakšpunkta jāsvīturo jebkāda informācija par specifiska antidota trūkumu, jo tā neatbilst pārskatītajiem literatūras datiem.

Turklāt dati no ziņošanas perioda, kumulatīvie dati, literatūras apkopotā informācija un iespējamais darbības mehānisms liecina, ka pastāv iespējama saistība starp ārstēšanu ar 5-fluoruracilu (i.v. formu) un hiperamonēmisko encefalopātiju. Hiperamonēmiskās encefalopātijas klīniskā prognoze, kā arī leikoencefalopātijas zināmais risks lielā mērā ir atkarīgi no agrīnas diagnostikas un tūlītējas ārstēšanas, tādēļ jāpievieno vispārīgs brīdinājums par agrīnas atpazīšanas un ārstēšanas nepieciešamību. Iespējamais darbības mehānisms un pacientu īpatsvars ar nieru vai aknu darbības traucējumiem starp hiperamonēmiskās encefalopātijas gadījumiem liecina, ka minētie traucējumi varētu būt šīs nevēlamās blakusparādības riska faktori. Tas jānorāda arī 4.4. apakšpunktā. Hiperamonēmiskā encefalopātija jānorāda arī zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Leikoencefalopātija ir zināms risks pacientiem, kuri saņem lielas 5-FU devas, un pacientiem ar DPD deficītu. Lai gan pieejami ierobežoti dati, literatūrā atrodama informācija neļauj izslēgt šādu risku arī pacientiem, kuri saņem mazākas devas, vai pacientiem bez DPD deficīta. Tādēļ informācija 4.8. apakšpunktā būtu atbilstoši jāpapildina.

Sirds funkcijas traucējumi ir svarīgs zināms risks 5-fluoruracila lietošanas gadījumā. Nemot vērā visu pieejamo informāciju par kardiotoxicitāti pacientiem, kuri ārstēti ar 5-fluoruracilu, ieskaitot neseno Eiropas biedrības nostājas dokumentu un atjauninātās onkoloģisko slimību vadlīnijas, PRAC uzskatīja par nepieciešamu iekļaut brīdinājumu 4.4. apakšpunktā, lai aprakstītu novērotās kardiotoxicitātes veidu, brīdināt par lielāku risku pacientiem, kuri saņem nepārtrauktu infūziju, un rekomendēt sirds funkcijas monitorēšanu ārstēšanas laikā un ārstēšanas pārtraukšanu smagas kardiotoxicitātes gadījumā. Brīdinājumā arī jānorāda, ka koronārā sirds slimība anamnēzē varētu būt sirds nevēlamo blakusparādību riska faktors. Tādēļ jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem novērotas sāpes krūšu kurvī ārstēšanas kursu laikā, vai pacientiem ar sirds slimību anamnēzē. Tāpat novērota cēloņsakarība starp ārstēšanu ar 5-fluoruracilu un sirdsdarbības apstāšanās un perikardīta gadījumiem. Tās jānorāda zāļu informācijā kā nevēlamās blakusparādības. Pamatojoties uz literatūras un spontāno ziņojumu datiem, PRAC atzina cēloņsakarību starp ārstēšanu ar 5-fluoruracilu un perikardītu. Šīs nevēlamās blakusparādības jāiekļauj zāļu informācijā ar sastopamības biežumu "nav zināmi".

Ziņots par sirdsdarbības apstāšanās, febrilās neitropēnijas un infekciju gadījumiem pēc ārstēšanas ar 5-fluoruracilu. Šīs nevēlamās blakusparādības jāiekļauj 5-fluoruracilu (i.v. formas) saturošo zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par 5-fluoruracilu (i.v. formu), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu 5-fluoruracilu (i.v. formu), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur 5-fluoruracilu (i.v. formu), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

- **Pacientiem ar zināmu pilnīgu dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkumu (skatīt 4.4. apakšpunktu)**

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šādi brīdinājumi:

Kardiotoksicitāte

Konstatēta saistība starp fluorpirimidīna terapiju un kardiotoksicitāti, ieskaitot miokarda infarktu, stenokardiju, aritmijas, miokardītu, kardiogēno šoku, pēkšņu nāvi un izmaiņas elektrokardiogrammā (ieskaitot ļoti retus QT intervāla pagarināšanās gadījumus). Šīs nevēlamās blakusparādības ir biežāk sastopamas pacientiem, kuri saņem nepārtrauktu 5-fluoruracila infūziju, nevis bolus injekciju. Koronārā sirds slimība anamnēzē varētu būt sirds blakusparādību riska faktors. Tādēļ jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem novērotas sāpes krūšu kurvī ārstēšanas kursu laikā, vai pacientiem ar sirds slimību anamnēzē. Nepieciešama regulāra sirds funkcijas monitorēšana, saņemot ārstēšanu ar fluoruracilu. Smažas kardiotoksicitātes gadījumā ārstēšana jāpārtrauc.

[...]

Encefalopātija

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par encefalopātijas gadījumiem (ieskaitot hiperamonēmisko encefalopātiju, leikoencefalopātiju) saistībā ar 5-fluoruracila terapiju. Encefalopātijas pazīmes vai simptomi ir psihiskā stāvokļa pārmaiņas, apjukums, dezorientācija, koma vai ataksija. Ja pacientam attīstās kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet ārstēšanu un pārbaudiet amonjaka līmeni serumā. Ja amonjaka līmenis serumā ir paaugstināts, nepieciešams uzsākt amonjaka līmeni pazeminošu ārstēšanu.

Nepieciešams ievērot piesardzību, nozīmējot ārstēšanu ar fluoruracilu pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem var būt paaugstināts hiperamonēmijas un hiperamonēmiskās encefalopātijas risks.

[...]

Dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) deficīts

Retas, pēkšņas un smagas toksicitātes (piemēram, stomatīts, caureja, glotādas iekaisums, neitropēnija un neirotoksicitāte) gadījumi saistībā ar 5-fluoruracila terapiju tika skaidroti ar DPD aktivitātes deficītu.

Pacientiem ar zemu DPD, fluoruracila šķelšanā iesaistīta enzīma, aktivitāti vai tās trūkumu ir paaugstināts smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu blakusparādību risks pēc fluoruracila lietošanas. Lai gan DPD deficītu nevar precīzi definēt, ir zināms, ka pacientiem ar noteiktām homozigotām vai noteikta tipa heterozigotām mutācijām DPYD gēna lokusā (piemēram, DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3

varianti), kas var izraisīt pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzimatiskās aktivitātes trūkumu (nosakot ar laboratoriskiem izmeklējumiem), ir lielākais dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes risks, un šādus pacientus nedrīkst ārstēt ar 5-fluoruracilu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar pilnīgu DPD aktivitātes trūkumu neviena deva nav atzīta par drošu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotiem DPYD variantiem (ieskaitot DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantus) pierādīts paaugstināts smagas toksicitātes risks pēc ārstēšanas ar fluorpirimidīnu.

DPYD gēna heterozigota DPYD*2A genotipa biežums baltās rases pacientiem ir aptuveni 1%, c.2846A>T variantam – 1,1%, c.1236G>A/HapB3 variantam – 2,6-6,3%, bet c.1679T>G variantam no 0,07 līdz 0,1%. Lai identificētu pacientus ar paaugstinātu smagas toksicitātes risku, ieteicams veikt šo alēļu genotipēšanu. Dati par šo DPYD variantu sastopamības biežumu citās populācijās, neskaitot baltās rases pacientus, ir ierobežoti. Nevar izslēgt, ka arī citi reti gēna varianti varētu būt saistīti ar paaugstinātu smagas toksicitātes risku.

Ja pacientiem ir daļējs DPD deficīts (piemēram, heterozigotas mutācijas DPYD gēnā) un ja ieguvums no 5-fluoruracila terapijas pārsniedz risku (ņemot vērā alternatīvas ne-fluorpirimidīna ķīmijterapijas shēmas piemērotību), nepieciešams ievērot lielu piesardzību ārstēšanas laikā un veikt regulāru monitorēšanu, pielāgojot devu atbilstoši toksicitātei. Lai izvairītos no smagas toksicitātes, šai pacientu grupai varētu apsvērt sākotnējās devas samazināšanu. Nepietiekamā datu daudzuma dēļ ir grūtības ieteikt noteiktu devu pacientiem ar daļēju DPD aktivitāti, kas noteikta ar specifisku testu. Zinots, ka DPYD*2A, c.1679T>G varianti izraisīja lielāku enzimatiskās aktivitātes samazināšanos salīdzinājumā ar citiem variantiem ar augstāku blakusparādību risku. Samazinātas devas lietošanas ietekme uz zāļu efektivitāti pašreiz nav skaidri zināma. Tādēļ, ja nevēro smagu toksicitāti, devu var palielināt, rūpīgi novērojot pacienta stāvokli.

Pacientiem, kuriem pārbaudēs nav konstatēta neviena no minētajām alēlēm, tomēr varētu būt smagu blakusparādību risks.

Pacientiem ar neatklātu DPD deficītu, kuri ārstēti ar 5-fluoruracilu, kā arī pacientiem, kuriem pārbaudēs ir negatīvs rezultāts attiecībā uz noteiktām DPYD gēna variācijām, iespējamās dzīvībai bīstamas toksicitātes, kas izpaužas kā akūta pārdozēšana (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ja radusies akūta 2.-4. pakāpes toksicitāte, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Pamatojoties uz novērotās toksicitātes sākuma, ilguma un smaguma klīnisko novērtējumu, jāapsver pilnīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

• 4.8. apakšpunkts

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK "Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi" ar sastopamības biežumu "bieži":

- **febrilā neutropēnija**

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK "Infekcijas un infestācijas" ar sastopamības biežumu "ļoti bieži":

- **infekcijas**

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK "Sirds funkcijas traucējumi" ar sastopamības biežumu "ļoti reti":

- **sirdsdarbības apstāšanās**

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK "Sirds funkcijas traucējumi" ar sastopamības biežumu "nav zināmi":

- **perikardīts**

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK "Nervu sistēmas traucējumi" ar sastopamības biežumu "nav zināmi":

- **hiperamonēmiskā encefalopātija**

Ja piemērojams, minēto blakusparādību apraksts OSK "Nervu sistēmas traucējumi" jāmaina šādi:

- leikoencefalopātija, ieskaitot ataksiju, akūtu cerebellāru sindromu, dizatriju, apjukumu, dezorientāciju, miastēniju, afāziju, krampjus vai komu ~~pacientiem, kuri lieto lielas 5-FU devas un pacientiem ar DPD deficītu~~
- 4.9. apakšpunkts

Nepieciešams svītrot jebkādu atsauci uz antidota trūkumu.

- 5.2. apakšpunkts

Jāpievieno šāds teksts:

Enzīma dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) ietekmē 5-fluoruracils katabolizējas par ievērojami mazāk toksisko dihidro-5-fluoruracilu (FUH2). Dihidropirimidināze sašķel pirimidīna gredzenu, izveidojot 5-fluor-ureidopropionskābi (FUPA). Visbeidzot β-ureido-propionāze sašķel FUPA par α-fluor-β- alanīnu (FBAL), kas izdalās ar urīnu. Dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) aktivitāte ir ātrumu ierobežojošs solis. DPD deficīts var pastiprināt 5-fluoruracila toksisko iedarbību (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Nelietojiet [zāļu nosaukums] šādos gadījumos:

- ja ir zināms, ka Jums ir pilnīgs enzīma dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja ir zināms, ka Jums ir daļējs enzīma dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;**
- **ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā izjūtat sāpes krūšu kurvī.**

DPD deficīts: DPD deficīts ir rets iedzimts stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, taču var izpausties noteiktu zāļu lietošanas laikā. Ja Jums ir neatklāts DPD deficīts un lietojat 5-fluoruracilu, Jums ir paaugstināts risks attīstīties akūtām un agrinām blakusparādībām, kas minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības", un tās var izpausties smagā formā. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja esat noraizējies par jebkādām blakusparādībām vai ja pamanāt blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Nekavējoties sazinieties ar savu veselības aprūpes sniedzēju, ja novērojat šādas pazīmes vai simptomus: pirmreizējs apjukuma stāvoklis, dezorientācija vai cita veida psihiskā

stāvokļa pārmaiņas, līdzsvara vai koordinācijas traucējumi, redzes traucējumi. Šis pazīmes var liecināt par encefalopātiju, kas var izraisīt komu un nāvi, ja to neārstē.

4. Iespējamās blakusparādības

Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam:

[...]

- sāpes krūšu kurvī

- elpas trūkums

[...]

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- infekcijas

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

[...]

- samazināts balto asins šūnu skaits un drudzis

[...]

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

Ļoti reti: var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

[...]

- sirdsdarbības apstāšanās

[...]

Nav zināmi: sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

[...]

- hiperamonēmiskā encefalopātija (smadzeņu darbības traucējumi, kas radušies paaugstināta amonjaka līmeņa rezultātā)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 3. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 2. janvāris