

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) novērtējuma ziņojumu par 5-fluoruracilu (i.v. lietošanai), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp dažos gadījumos ciešu saistību laikā, pozitīvu rezultātu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atkārtotas lietošanas, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un ādas sarkano vilkēdi ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp par ciešu saistību laikā, pozitīvu rezultātu zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atsākšanas gadījumā, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un stresa kardiomiopātiju (Takotsubo sindromu) ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp par ciešu saistību laikā, pozitīvu rezultātu zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atsākšanas gadījumā, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un zarnu pneimatozi ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp ciešu saistību laikā, pozitīvu rezultātu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un mugurējo atgriezenisko encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES*) ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp ciešu saistību laikā, pozitīvu rezultātu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un laktacidozi ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par risku(-iem) un spontānos ziņojumus, tostarp ciešu saistību laikā, kā arī ticamo darbības mehānismu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp 5-fluoruracilu (i. v.) un audzēja sabrukšanas sindromu ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

CMDh piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par 5-fluoruracilu (i. v. lietošanai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur 5-fluoruracilu (i. v. lietošanai), 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. lietošanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh vienošanos.

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

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājumi jāiekļauj un jāgroza šādi:

Kardiotoksicitāte

Fluorpirimidīna terapija ir saistīta ar kardiotoksicitāti, tostarp miokarda infarktu, stenokardiju, aritmiju, miokardītu, kardiogēnu šoku, pēkšņu nāvi, **stresa kardiomiopātiju (Takotsubo sindromu)** un elektrokardiogrāfiskām izmaiņām (tostarp ļoti reti QT intervāla pagarināšanās gadījumiem). Šis blakusparādības biežāk novēro pacientiem, kas saņem nepārtrauktu 5-FU infūziju, nevis bolus injekciju. Koronāro artēriju slimība anamnēzē var būt riska faktors **dažām** ar sirdi saistītām blakusparādībām. Tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kam terapijas kursa laikā ir bijušas sāpes krūtīs, vai pacientus ar sirds slimību anamnēzē. 5-FU terapijas laikā regulāri jākontrolē sirdsdarbība. Smagas kardiotoksicitātes gadījumā terapija ir jāpārtrauc.

Encefalopātija

No pēcreģistrācijas avotiem saņemti ziņojumi par encefalopātijas gadījumiem (tostarp hiperamonēmisko encefalopātiju, leikoencefalopātiju, **mugurējo atgriezenisko encefalopātijas sindromu (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)** saistībā ar 5-fluoruracila terapiju. Encefalopātijas pazīmes vai simptomi ir psihiskā stāvokļa pārmaiņas, apjukums, dezorientācija, koma vai ataksija. Ja pacientam rodas kāds no šiem simptomiem, pārtrauciet ārstēšanu un nekavējoties pārbaudiet amonjaka līmeni serumā. Ja paaugstinās amonjaka līmenis serumā, jāuzsāk amonjaka līmeni pazeminoša terapija. **Hiperamonēmiskā encefalopātija bieži rodas kopā ar laktacidozi.**

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pēcreģistrācijas periodā ir zinots par audzēja sabrukšanas sindroma gadījumiem saistībā ar fluoruracila terapiju. Pacienti ar palielinātu audzēja sabrukšanas sindroma risku (piemēram, ar nieru darbības traucējumiem, hiperurikēmiju, augstu audzēja slodzi, ātru progresēšanu) ir rūpīgi jāuzrauga. Jāapsver profilaktiski pasākumi (piemēram, hidratācija, augsta urīnskābes līmeņa korekcija).

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) „Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu „nav zināmi” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

ādas sarkanā vilkēde

OSK “Sirdsdarbības traucējumi” ar biežumu “nav zināmi” jāpievieno šāda nevēlamā(-s) blakusparādība(-s):

stresa kardiomiopātija (Takotsubo sindroms),

OSK “Kuņģa-zarnu trakta traucējumi” ar biežumu “nav zināmi” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

zarnu pneimatoze

OSK "Nervu sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda(-as) nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as):

muģurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

OSK "Vielmaiņas un uztures traucējumi" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as):

laktacidoze

audzēja sabrukšanas sindroms

Lietošanas instrukcija

4. punkts

"Nav zināmi" (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Ādas iekaisums, kas izraisa sarkanus, zvīnainus plankumus un var izraisīt arī sāpes locītavās un drudzi (ādas sarkanā vilkēde [CLE])

Sirds slimība, kas izpaužas kā sāpes krūtīs, elpas trūkums, reibonis, ģībonis, neregulāra sirdsdarbība (stresa kardiomiopātija)

Gaiss zarnu sieninā

Smags stāvoklis ar apgrūtinātu elpošanu, vemšanu un sāpēm vēderā, ko izraisa muskuļu krampji (laktacidoze)

Stāvoklis, ko raksturo galvassāpes, apjukums, krampji un redzes izmaiņas (muģurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms [PRES])

Nopietna komplikācija, kas saistīta ar strauju vēža šūnu sabrukšanu un izraisa augstu urīnskābes, kālija un fosfātu līmeni (audzēja sabrukšanas sindroms)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2021. gada septembra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 31. oktobris
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2021. gada 30. decembris