

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par 5-fluoruracila (i.v. lietošanai) periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no zinātniskās literatūras un spontānajiem ziņojumiem par hipertrigliceridēmiju, ekstravazāciju, kolītu, enterokolītu, B1 vitamīna deficītu, Vernikes (*Wernicke*) encefalopātiju un nepareizu dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) deficīta diagnozi, tai skaitā par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā, simptomu izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai simptomu atkārtotu rašanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas un, ņemot vērā ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloniskā saistība starp 5-fluoruracilu (i.v. lietošanu) un hipertrigliceridēmiju, ekstravazāciju, kolītu, enterokolītu, B1 vitamīna deficītu, Vernikes encefalopātiju un nepareizu DPD deficīta diagnozi ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus 5-fluoruracilu (i.v. lietošanai) saturošo zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

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

Brīdinājums jāgroza šādi:

DPD deficīta noteikšana

Pirms ārstēšanas ar 5-fluoruracilu uzsākšanas ieteicama fenotipa un/vai genotipa noteikšana, neskatoties uz neskaidrībām par optimālās pirmsārstēšanas testēšanas metodoloģijām. Jāņem vērā piemērojamās klīniskās vadlīnijas.

Nieru darbības traucējumi var izraisīt paaugstinātu uracila līmeni asinīs, kā rezultātā var palielināties nepareizas diagnozes risks pacientiem ar DPD deficītu un vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem.

[...]

DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

Lai fenotipiski raksturotu DPD deficītu, pirms terapijas ieteicams noteikt endogēnā DPD substrāta uracila (U) līmeni plazmā. Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes risku. Neskatoties uz nenoteiktību par uracila sliekšņiem, kas nosaka pilnīgu un daļēju DPD deficītu, uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml jāuzskata par daļēju DPD deficītu, kas saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes risku. Uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml jāuzskata par pilnīgu DPD deficītu, kas saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes risku. **Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem uracila līmenis asinīs jāizvērtē piesardzīgi (skatīt iepriekš "DPD deficīta noteikšana")**.

Encefalopātija

Pēcreģistrācijas avotos ziņots par encefalopātijas gadījumiem (tai skaitā hiperamonēmisku encefalopātiju, leikoencefalopātiju, mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu [PRES], **Vernikes encefalopātiju**), kas saistīti ar 5-fluoruracila terapiju. Encefalopātijas pazīmes vai simptomi ir izmaiņas psihiskajā stāvoklī, apjukums, dezorientācija, koma vai ataksija. Ja pacientam rodas kāds no šiem simptomiem, jāpārtrauc ārstēšana un nekavējoties jāpārbauda amonjaka **un B1 vitamīna** līmeni serumā. Paaugstināta amonjaka līmeņa serumā **vai B1 vitamīna deficīta** gadījumā jāuzsāk ~~amonjaka līmeni pazeminoša~~ **atbilstoša** terapija. Hiperamonēmiskā encefalopātija bieži rodas kopā ar laktacidozi.

- 4.8. apakšpunkts

OSK "Vielmaiņas un uztures traucējumi" jāpapildina ar tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, ar sastopamības biežumu "nav zināms":

- **hipertrigliceridēmija**
- **B1 vitamīna deficīts**

OSK "Nervu sistēmas traucējumi" jāpapildina ar tālāk norādīto nevēlamo blakusparādību, ar sastopamības biežumu "nav zināms":

- **Vernikes encefalopātija**

OSK "Kuņģa un zarnu trakta traucējumi" jāpapildina ar tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, ar sastopamības biežumu "nav zināms":

- **enterokolīts;**
- **kolīts (tostarp nekrotizējošs kolīts)**

OSK "Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā" jāpapildina ar tālāk norādīto nevēlamo blakusparādību, ar sastopamības biežumu "nav zināms":

- **lokāla reakcija, ko izraisa ekstravazācija (sāpes, pietūkums, eritēma)**

Lietošanas instrukcija

Nav ierosināts atjaunināt 2. punktu, lai atbilstu atjauninājumiem zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā. Pašreizējā informācija par encefalopātiju un DPD deficītu ir pietiekama.

• 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- **Augsts triglicerīdu (tauku paveids) līmenis asinīs**
- **Sāpes, apsārtums vai pietūkums infūzijas vietā injekcijas/infūzijas laikā vai neilgi pēc tās (var rasties tāpēc, ka injekcija nav pareizi ievadīta vēnā)**
- **B1 vitamīna deficīts un Vernikes encefalopātija (smadzeņu bojājums, ko izraisa B1 vitamīna deficīts)**
- **Tievās un resnās zarnas iekaisums, kas izraisa sāpes un caureju, kas var izraisīt zarnu audu bojāeju (kolīts, enterokolīts)**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana	Septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2024. gada 3. novembris
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2025. gada 4. janvāris