

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН
АЛДЫНДАГЫ ДАРЫ
КАРАЖАТТАРЫ ЖАНА
МЕДИЦИНАЛЫК БУЮМДАР
ДЕПАРТАМЕНТИ**



**ДЕПАРТАМЕНТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

720044, Кыргыз Республикасы
Бишкек ш., 3- линия көчөсү, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел.факс: (0312) 21-05-08
E-mail: dlsmi@pharm.kg

720044, Кыргызская Республика
г.Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел.факс: (0312) 21-05-08
E-mail: dlsmi@pharm.kg

№ _____
На № _____ от _____

**Держателям регистрационных
удостоверений 5-фторурацил -
содержащих лекарственных
препаратов, зарегистрированных
на территории Кыргызской
Республики
(по приложенному реестру)**

**Внесение изменений в инструкцию
по медицинскому применению**

**5-фторурацил-содержащие лекарственные препараты – риск развития
гипертриглицеридемии, экстравазации, колита, энтероколита, дефицита
витамина В1, энцефалопатии Вернике и ошибки при диагностике
дефицита дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)**

Комитет по оценке риска в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), входящий в состав Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), принимая во внимание данные экспертного отчета об оценке периодических обновляемых отчетов по безопасности лекарственных препаратов, содержащих 5-фторурацил, сделал следующие научные выводы.

Принимая во внимание имеющиеся данные из литературы, спонтанных сообщений о гипертриглицеридемии, экстравазации, колиту, энтероколиту, дефициту витамина В1, энцефалопатии Вернике и ошибки при диагностике дефицита дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), включая тесную временную связь, положительный результат лечения и/или случай с положительным тестом на повторное назначение лекарственного средства, а также учитывая вероятный механизм действия, PRAC считает, что причинно-следственная связь между применением 5-фторурацила (5-fluorouracil) (для

ОФир-21-92-88



внутривенного применения) и гипертриглицеридом, экстравазацией, энтероколитом, дефицитом витамина B1, энцефалопатией Вернике и ошибками при диагностировании ДПД по крайней мере является разумной возможностью.

PRAC пришел к выводу, что инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих 5-фторурацил (5-fluorouracil) (для внутривенного применения), должны быть изменены соответствующим образом.

Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованным процедурам (CMDh) одобряет научные выводы PRAC.

На основании научных заключений о 5-фторурацил CMDh считает, что соотношение пользы и риска лекарственных средств, содержащих 5-фторурацил остается неизменным, с учетом предлагаемых изменений в инструкции по медицинскому применению.

Держателям регистрационных удостоверений 5-фторурацил - содержащих лекарственных препаратов необходимо в течение 120 дней внести вышеуказанную информацию в Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и Инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш).

Рекомендуемые изменения в Общую характеристику лекарственных препаратов, содержащих 5-фторурацил

(новый текст **подчеркнут и выделен жирным шрифтом**, удаленный текст ~~зачеркнут~~)

Общая характеристика лекарственного средства

Раздел

Предостережение должно быть изменено следующим образом:

Тестирование для определения дефицита ДПД

Рекомендуется проводить тестирование фенотипа и/или генотипа до начала лечения 5-фторурацилом, несмотря на неопределенность оптимальных методик тестирования перед началом лечения. Следует учитывать соответствующие клинические рекомендации.

Нарушение функции почек может привести к повышению уровня урацила в крови, что повышает риск ошибочного диагностирования у пациентов с дефицитом ДПД с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек.

[...]

Фенотипичная характеристика дефицита ДПД

Для фенотипической характеристики дефицита ДПД рекомендуется измерение уровня эндогенного субстрата ДПД – урацила (U) в плазме крови перед началом лечения. Повышенные концентрации урацила в лечении ассоциируются с повышенным риском токсичности. Несмотря на неопределенность пороговых значений урацила, определяющих полный и частичный дефицит ДПД, уровень урацила в крови ≥ 16 нг/мл и <150 нг/мл следует считать показателем частичного дефицита ДПД и ассоциировать с повышенным риском токсичности фторпиримидинов. Уровень урацила в крови ≥ 150 нг/мл следует считать, как показатель полного дефицита ДПД и ассоциировать с риском токсичности фторпиримидинов, что угрожает жизни или приводит к летальному исходу. **Уровень урацила в крови следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Тестирование для определения дефицита ДПД» выше).**

Энцефалопатия

Из послерегистрационных источников сообщалось о случаях энцефалопатии (включая гипераммониемическую энцефалопатию, лейкоэнцефалопатию, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), **энцефалопатию Вернике**), связанных с лечением 5-фторурацилом. Признаками или симптомами энцефалопатии являются изменение психического состояния, спутанность сознания, дезориентация, кома или атаксия. Если у пациента развивается любой из этих симптомов, следует немедленно прекратить лечение и проверить уровень аммиака в сыворотке крови и **витамина В1**. При повышении уровня аммиака в сыворотке крови **или дефицита витамина В1** следует начать соответствующую **аммиакозирующую** терапию. Гипераммониемическая энцефалопатия часто возникает вместе с лактоацидозом.

Раздел

Следующие побочные реакции следует добавить в подраздел «Нарушения метаболизма и питания» с частотой «неизвестно»:

– Гипертриглицеридемия

– Дефицит витамина В1

Следующую побочную реакцию следует добавить в подраздел «Нарушения со стороны нервной системы» с частотой «неизвестно»:

ОФир-21-92-88

– Энцефалопатия Вернике

Следующие побочные реакции следует добавить в подраздел «Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта» с частотой «неизвестно»:

– Энтероколит

– Колит (включая некротический колит)

Следующую побочную реакцию следует добавить в подраздел «Общие расстройства и условия введения» с частотой «неизвестно»:

– местная реакция, вызванная экстравазацией (боль, отек, эритема)

Инструкция по применению

Обновление раздела 2, соответствующее обновлениям в разделе 4.4 Инструкции по применению, не предлагается. Достаточно текущей информации об энцефалопатии и дефиците DPD.

· Раздел Возможные побочные эффекты

Неизвестно: частота не может быть оценена по имеющимся данным

- Высокий уровень триглицеридов (разновидности жиров) в крови

- Боль, покраснение или припухлость в месте введения во время или вскоре после инъекции/инфузии (могут быть вызваны неправильным введением инъекции в вену)

- Дефицит витамина B1 и энцефалопатия Вернике (повреждение головного мозга, вызванное приемом витамина Дефицит витамина B1)

- Воспаление в тонком и толстом кишечнике, вызывающее боль и диарею, которые могут привести к отмиранию тканей кишечника (колит, энтероколи)

Источник:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/5-fluorouracil-iv-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000007-202312_en.pdf

Директор

К.Т. Бекбоев

ОФир-21-92-88

