

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

5-fluorourasiili (5-FU) on pyrimidiinianalogi, joka estää tymidylaattisyntaasi-nimistä entsyymiä kompetitiivisesti. Tämä aiheuttaa tymiinivajeen ja johtaa deoksiribonukleiinihapon (DNA:n) synteessin estymiseen ja sytotoksisuuteen. Se estää jossain määrin myös ribonukleiinihapon (RNA:n) muodostumista. Nämä vaikutukset ovat selvimpiä nopeasti kasvavissa soluissa, ja ne voivat johtaa solukuolemaan.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuus on 5-fluorourasiilin katabolianopeutta rajoittava vaihe, ja sillä on keskeinen tehtävä 5-fluorourasiilin (ja sen sukuisten aineiden) eliminoitumisessa. Potilaiden, joilla on DPD:n puutos, hoitaminen fluorourasiililla tai sen sukuisilla aineilla voi siis aiheuttaa vakavaa ja jopa kuolemaan johtavaa toksisuutta.

Vaikka DPD:n puutos on näiden valmisteiden käytön yhteydessä tiedossa oleva riski ja vaikka syöpäsairauksissa käytettävien lääkkeiden osalta suositellaan geenitestausta DPD:n puutoksen varalta, tällä hetkellä sitä ei kuitenkaan seulota järjestelmällisesti etukäteen ennen hoidon aloittamista.

Vuonna 2014 Ranskan syöpätutkimuslaitos INCA suunnitteli ja aloitti kolmivuotisen sairaalassa toteutettavan kliinisen tutkimusohjelman (PHRC) FUSAFE (2015–2017), jota koordinoi Ranskan kliinisen onkologian ja farmakologian yhteistyöryhmä (GPCO-Unicancer) ja Ranskan farmakogenetiikan verkosto (RNPGx). FUSAFE-ohjelman tavoitteena oli laatia kollegiaalisia suosituksia, joiden perusteella fluoropyrimidiinejä voitaisiin määrätä turvallisesti, mikäli DPD:n puutos selvitetäisiin etukäteen ennen hoidon aloittamista.

Vuonna 2018 INCA arvioi perusteellisesti kaikki DPD:n puutoksen havaitsemiseen tarkoitettua etukäteistestauksesta saatavilla olevat tiedot ja julkaisi joulukuussa 2018 yksityiskohtaisen suosituksen sopivimmista menetelmistä, joilla DPD:n puutosta voidaan seuloa nykyisissä onkologian alan kliinisissä käytännöissä.

Näiden suositusten perusteella Ranskan lääkevirasto (ANSM) katsoi, etteivät systemisesti käytettävän fluorourasiilin ja sen aihiolääkkeiden (kapesitabiini ja tegafuuri) valmistetiedoissa oteta huomioon nykyisiä tietoja DPD:n puutoksen havaitsemiseen tarkoitetuista erilaisista seulontatesteistä. Sen vuoksi Ranska aloitti lääkevalvontatietojen perusteella 13. maaliskuuta 2019 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan, onko syytä ryhtyä EU-tason toimiin niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on DPD:n puutos (etenkin genotyyppityksen ja/tai fenotyyppityksen avulla) ja joita hoidetaan systemisesti fluorourasiililla ja sen sukuisilla aineilla (kapesitabiini ja tegafuuri), ja antamaan suosituksen siitä, voidaanko asianmukaiset myyntiluvat säilyttää vai pitäisikö niitä muuttaa tai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Koska systeemisen altistumisen riskiä 5-fluorourasiilille paikallisesti käytettävän valmisteiden antamisen tai flusytosiinin metaboloitumisen jälkeen ei voitu sulkea kokonaan pois, PRAC päätti maaliskuun 2019 täysistunnossaan laajentaa menettelyä sisällyttämällä myös nämä valmisteet arviointiin.

PRAC antoi 12. maaliskuuta 2020 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Parenteraalisesti annettava 5-fluorourasiili ja sen sukuiset aineet, kuten kapesitabiini ja tegafuuri, ovat systemisesti käytettäviä fluoropyrimidiinejä, joita käytetään laajalti syöpäsairauksien hoidossa: suuri osa nykyisistä hyvin erityyppisten syöpien kemoterapiahoidoista rakentuu niiden varaan.

5-fluorourasiilla on saatavana myös paikallisesti käytettävänä valmisteina, joita käytetään immunokompetenttien aikuispotilaiden kevyesti palpoiden tuntuva ja/tai kohtalaisen paksun hyperkeratoottisen aktiivisen keratoosin (aste I/II) hoidossa. Lisäksi sillä hoidetaan syyliä (5-fluorourasiili, 0,5-prosenttinen liuos) tai pinnallisia premaligneja ja maligneja ihomuutoksia, keratooseja (myös seniilejä, aktiivisia ja arseenista johtuvia muotoja), keratoakantomaa, Bowenin tautia ja pinnallista tyvisolusyöpää (5-FU, 0,5-prosenttinen voide).

Flusytosiini (5-FC) on 5-fluorourasiilin toinen aihiolääke, ja sen käyttöaiheena on erityisesti sille herkkien patogeenien aiheuttamien vaikeiden systeemisten sieni-infektioiden hoito.

DPD on 5-fluorourasiilin pääasiallinen metaboloiva entsyymi (80–85 prosenttia katabolisesta puhdistumasta). Sen aktiivisuus vaihtelee suuresti, mikä aiheuttaa eriasteisia entsyymipuutoksia: entsyymiaktiivisuus voi puuttua osittain tai kokonaan. DPD:n puutos liittyy osaksi myös sen DPYD-geenin geneettiseen polymorfismiin, mutta myös muita syitä voi olla. Tiedot osittaisen ja täydellisen DPD:n puutoksen esiintyvyydestä koko väestössä vaihtelevat eri lähteissä, mutta sen on arvioitu olevan noin 3–9 prosenttia (osittainen puutos) ja 0,01–0,3 prosenttia (täydellinen puutos).

DPD:n puutoksesta kärsivien potilaiden hoito 5-fluorourasiililla tai sen sukuisilla aineilla voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi vaikea ripuli, suutulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus. Fluoropyrimidiiniin liittyvä toksisuus DPD:n puutoksesta kärsivillä potilailla vaikuttaa korreloivan DPD:n aktiivisuuteen. Voimakkainta toksisuus, joka on usein hengenvaarallista tai jopa kuolemaan johtavaa, on potilailla, joilla DPD:n puutos on täydellinen. Sen vuoksi PRAC katsoo, että parenteraalisesti annettavan 5-fluorourasiilin ja sen sukuisten aineiden (kapesitabiini, tegafuuri ja flusytosiini) hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa potilailla, joilla on täydellinen DPD:n puutos. Näin ollen nämä lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi potilailla, joilla tiedetään olevan täydellinen DPD:n puutos.

DPD:n aktiivisuuden osittaisen puutoksen osalta kliininen tilanne ei kuitenkaan ole näin selvä. Myös DPD:n osittaiseen puutoksen yhteydessä vakavan toksisuuden riski on suurentunut, mutta koska sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole, potilaita voidaan hoitaa varovaisuutta noudattaen. Annoksen pienentämistä on syytä harkita.

Voidakseen arvioida menetelmät, joilla pyritään löytämään osittaisesta tai täydellisestä DPD:n puutoksesta kärsivät potilaat ennen hoidon aloittamista ja pienentämään vakavan tai hengenvaarallisen toksisuuden riskiä, PRAC on arvioinut kyseessä olevia lääkevalmisteita koskevat tiedot, jotka niiden myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet menettelyn aikana, dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puutokseen liittyvän toksisuuden riskistä sekä erilaisista nyt käytettävissä olevista seulontamenetelmistä, joilla pyritään löytämään potilaat, joilla on DPD:n puutos. Lisäksi PRAC on tehnyt analyysin Euroopan lääkeviraston EudraVigilance-tietokannan ja kolmansien osapuolten toimittamista tiedoista. PRAC otti huomioon myös onkologian alan tieteellisen neuvontatyöryhmän sekä Euroopan lääkeviraston farmakogenomiikan työryhmän kuulemisen tulokset.

Niiden potilaiden tunnistaminen, joilla on täydellinen tai osittainen DPD:n puutos, voi ohjata päätöstä siitä, keitä fluoropyrimidiineillä ei tule hoitaa ollenkaan ja keitä on hoidettava pienemmällä annoksella sen vuoksi, että vakavan tai hengenvaarallisen toksisuuden riski on näillä potilailla muita suurempi. Tällä hetkellä genotyyppitystä ja fenotyyppitystä pidetään parhaina saatavilla olevina menetelminä DPD:n puutoksesta kärsivien potilaiden tunnistamiseen, mutta kummassakin menetelmässä on tiettyjä rajoituksia.

Genotyyppityksen avulla voidaan tunnistaa vain sellaiset DPD:n puutokset, jotka liittyvät testattuihin DPYD-geenin variantteihin, joskin näyttää siltä, että myös muut harvinaiset tai tuntemattomat DPYD-geenin variantit tai muut kuin geneettiset tekijät saattavat liittyä DPD:n aktiivisuuden heikentymiseen. Lisäksi DPYD-geenin genotyyppi ja DPD:n aktiivisuus korreloivat keskenään vain kohtalaisesti. On

osoitettu, että monilla potilailla, joiden DPYD-geenin genotyyppi on heterotsygoottinen, DPD:n aktiivisuus on kuitenkin normaalia, joten diagnostiikka voi tuottaa näille potilaille virheellisesti positiivisen tuloksen. Saatavilla olevista DPD:n puutoksen seulontamenetelmistä genotyyppitys on kuitenkin helpoin tehdä, ja se on toimivin ja parhaiten toteutettavissa oleva tekniikka.

DPD:n fenotyyppityksessä näitä haasteita ei ehkä ole, koska endogeenistä DPD:n substraattia, urasiilia (U), voidaan mitata suoraan. Uraasiilin raja-arvoihin, joiden perusteella DPD:n täydellinen ja osittainen puutos määritetään, liittyy kuitenkin epäselvyyksiä, koska näitä arvoja ei ole validoitu prospektiivisesti. DPD:n fenotyyppitykseen perustuvien testitulosten perusteella mukautetun annostuksen turvallisuudesta ja tehosta ei myöskään ole luotettavaa tietoa.

Koska näiden kahden menetelmän vertailuun perustuvaa tietoa ei ole, PRAC ehdotti, että kumpikin menetelmä sisällytetään valmisteyhteenvetoon mahdollisina keinoina tunnistaa potilaat, joilla on DPD:n puutos.

Potilaat, joilla on DPD:n puutos, voidaan tunnistaa ennen hoidon aloittamista tehtävällä testillä, jolla etsitään DPYD-geenin harvinaisia mutaatioita.

DPYD-geenin neljä varianttia c.1905+1G>A [tunnetaan myös nimellä DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD:n entsyymiaktiivisuuden täydellisen puutoksen tai sen vähenemisen. Myös muut harvinaiset variantit voivat liittyä vakavan tai hengenvaarallisen toksisuuden suurentuneeseen riskiin. Potilailla, joilla on tiettyjä DPYD-geenin heterotsygoottisia variantteja (myös variantit c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3), on suurentunut vakavan toksisuuden riski, jos heitä hoidetaan fluoropyrimidiineillä. DPYD-geenin lokuksessa olevien tiettyjen homotsygoottisten ja yhdistelmäheterotsygoottisten mutaatioiden (esimerkiksi näistä neljästä yhden variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmät) tiedetään aiheuttavan DPD:n entsyymiaktiivisuuden täydellistä tai lähes täydellistä puutosta.

Valkoihoisilla potilailla heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyyppin yleisyys DPYD-geenissä on noin 1 prosentti. Variantin c.2846A>T yleisyys on 1,1 prosenttia, c.1236G>A/HapB3-varianttien yleisyys on 2,6–6,3 prosenttia ja c.1679T>G-variantin yleisyys on 0,07–0,1 prosenttia. Tietoja DPYD-geenin neljän variantin yleisyydestä muissa kuin valkoihoisten populaatioissa on niukasti. Tällä hetkellä katsotaan, että afrikkalaista (afroamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevissa populaatioissa ei käytännössä ole DPYD-geenin neljää varianttia (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3).

Useista tähän saakka tutkituista fenotyyppitysmenetelmistä veren urasiilipitoisuuden mittaamisen on todettu olevan kliinisesti hyödyllisin. DPD:n puutoksen fenotyyppisen luonnehdinnan yhteydessä suositellaan mittaamaan endogeenisen DPD:n substraatin eli urasiilin (U) pitoisuus verestä ennen hoidon aloittamista. Jos urasiilipitoisuus on koholla ennen hoidon aloittamista, potilaalla on suurentunut toksisuuden riski. Vaikka urasiilin raja-arvoihin, joiden perusteella määritetään täydellinen ja osittainen DPD:n puutos, liittyy epäselvyyksiä, veren urasiilipitoisuusarvojen ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml on katsottava viittaavan DPD:n osittaiseen puutokseen, ja fluoropyrimidiinilääkkeiden aiheuttaman toksisuuden riski on tällöin suurentunut. Veren urasiilipitoisuutta osoittavan arvon ≥ 150 ng/ml on katsottava viittaavan DPD:n täydelliseen puutokseen, jolloin potilaalla on fluoropyrimidiinilääkkeistä johtuva hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia, jotta DPD:n puutoksen raja-arvoja voidaan luonnehtia tarkemmin ja jotta annos voidaan määrittää puutoksen kannalta optimaalisesti.

Ennen hoidon aloittamista tehtävän DPD-testauksen lisäksi suositellaan veren lääkeainepitoisuuden seuranta 5-fluorourasiilin osalta, jotta 5-fluorourasiilin annostus voidaan optimoida. Lääkeainepitoisuuden seuranta voi olla (laskimoon annettavalla) 5-fluorourasiililla hoidettaville potilaille tärkeä ennen hoidon aloittamista tehtävää DPD:n puutoksen tunnistamista (fenotyyppitys tai

genotyyppitys) täydentävä menetelmä, ja se auttaa osaltaan lisäämään pienemmän annoksen turvallisuutta ja tehoa koskevaa tietoa, jota tällä hetkellä on vähän. Ennen hoidon aloittamista tehtävän fenotyyppityksen tai genotyyppityksen sekä lääkeainepitoisuuden seurannan yhdistelmä voi parantaa 5-fluorourasiilipohjaisen hoidon hyöty-riskisuhdetta. Sen vuoksi 5-fluorourasiilia sisältävien (laskimoon annettavien) valmisteiden valmisteyhteenvetoon on lisättävä tietoa lääkeainepitoisuuden seurannasta. Lääkeainepitoisuuden seurannasta ei katsota olevan hyötyä kapesitabiinilla hoidetuille potilaille, koska vaikuttaa siltä, etteivät systeeminen altistuminen kapesitabiinille ja sen metaboliitit plasmassa anna luotettavaa tietoa turvallisuudesta ja tehosta.

Uudet suositukset, jotka koskevat ennen hoidon aloittamista tehtävää DPD-testausta, muuttavat nykyistä käytäntöä näiden lääkevalmisteiden osalta merkittävästi, ja niistä on tiedotettava asianmukaisille terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävällä tiedotteella.

On edelleen epäselvää, mikä on DPD:n osittaisesta puutoksesta kärsivien potilaiden optimaalinen hoito ja mikä on paras testausmenetelmä niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on suurentunut vakavan toksisuuden riski. Näitä seikkoja on tutkittava lisää. Myyntiluvan haltijoita ja muita asiaankuuluvia sidosryhmiä sekä tutkijoita kehoitetaan tekemään lisätutkimuksia, joissa paneudutaan nykyisissä tiedoissa oleviin puutteisiin ja epäselvyyksiin. Lisää tietoa tarvitaan esimerkiksi seuraavista seikoista: optimaalinen testimenetelmä, jolla tunnistetaan ne potilaat, joilla on DPD:hen liittyvän vakavan toksisuuden riski; niiden potilaiden optimaalinen lääkeannos, joilla on testein todettu DPD:n osittainen puutos; kliiniset seuraukset hoidon tehokkuuden (kokonaiseloönjääminen, etenemättömyysaika) ja turvallisuuden (≥ 3 . asteen toksisuuden yleisyys) kannalta potilaille, joilla on DPD:n osittainen puutos, sekä urasilemian raja-arvojen ehdotetun ylärajan (>150 ng/ml) ja alarajan (≤ 16 ng/ml) luotettavuus sen osalta, pystytäänkö näillä arvoilla erottelamaan potilaat, joilla DPD:n aktiivisuus on normaalia, niistä, joilla on osittainen tai täydellinen DPD:n puutos. Lisäksi on selvitettävä, miten suositusta seuloa potilaita DPD:n puutoksen varalta ja seurata lääkeainepitoisuutta noudatetaan EU:n eri jäsenvaltioissa.

Toisin kuin fluoropyrimidiinille altistumisen osalta syöpähoitojen yhteydessä, 5-fluorourasiilin systeeminen hyötyosuus on yleensä hyvin pieni paikallisen käytön yhteydessä. Potilaille, joita hoidettiin 5-prosenttisella fluorourasiilivalmisteella ja joiden plasmassa oli mitattavia pitoisuuksia 5-fluorourasiilia ja kun datapisteitä oli riittävästi farmakokineettisten parametrien laskemiseksi, AUC-arvo vaihteli välillä 14,507–37,518 ng-h/ml. Nämä arvot ovat 100–1 000 kertaa pienempiä kuin fluoropyrimidiinipohjaisessa syöpähoitossa suositeltu AUC-arvo. Paikallisesti käytettävien 5-fluorourasiilivalmisteiden hyöty-riskisuhde kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa pysyy siis ennallaan, eikä potilaita, joita hoidetaan paikallisesti käytettävillä 5-fluorourasiilivalmisteilla, tarvitse testata DPD:n puutoksen varalta ennen hoidon aloittamista. PRAC kuitenkin katsoi, että näiden valmisteiden valmistetiedoissa on syytä mainita, että DPD:n puutoksesta kärsivillä potilailla riski on pieni ja että systeemisen altistuksen yhteydessä riski on mahdollisesti suurempi.

Fluorourasiili on flusytosiinin metaboliitti. DPD on keskeinen fluorourasiilin metaboliaan ja eliminaatioon osallistuva entsyymi. Vaikka vain pieni määrä flusytosiinia metaboloituu fluorourasiiliksi, fluorourasiilista johtuvan toksisuuden, joka voi olla DPD:n puutoksen vuoksi vakavaa, riskiä ei voida sulkea kokonaan pois. Tämän perusteella PRAC katsoi, ettei flusytosiinia tule käyttää potilaille, joilla tiedetään olevan DPD:n täydellinen puutos. Lisäksi DPD:n aktiivisuuden määrittämistä kannattaa harkita, kun lääkeaineen aiheuttama toksisuus on vahvistettu tai kun sitä epäillään. Jos lääkeaineen aiheuttamaa toksisuutta epäillään, on syytä harkita hoidon lopettamista. PRAC suositteli, että nämä tiedot ilmoitetaan asianmukaisille terveydenhuollon ammattilaisille heille lähetettävällä tiedotteella (DHPC). Koska sieni-infektioiden hoito on aloitettava nopeasti, flusytosiinihoidon aloittamisen viivästyminen ei ole tarkoituksenmukaista, joten DPD-puutoksen testausta ei tarvitse tehdä ennen hoidon aloittamista.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski 5-fluorourasiilia ja sen sukuisia aineita sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki tämän menettelyn aikana toimitetut tiedot, jotka koskevat dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puutokseen liittyvän toksisuuden riskiä ja erilaisia DPD:n puutoksesta kärsivien potilaiden tunnistamiseen tarkoitettuja seulontamenetelmiä, joita tällä hetkellä on käytettävissä. Näihin tietoihin sisältyivät myös myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat tiedot, Euroopan lääkeviraston EudraVigilance-tietokannasta saatujen tietojen analyysi, kolmansien osapuolten toimittamat tiedot sekä onkologian alan tieteellisen neuvonnan työryhmän ja Euroopan lääkeviraston farmakogenomiikan työryhmän kuulemisen tulokset.
- PRAC vahvisti nykyiset tiedot, joiden mukaan systeemiseen käyttöön tarkoitetun 5-fluorourasiilin ja sen sukuisten aineiden käyttöön potilailla, joilla on DPD:n puutos, liittyy suurentunut toksisuuden riski.
- PRAC päätti, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja sen sukuisten aineiden (kapesitabiini, tegafuuri ja flusytosiini) hyöty-riskisuhde on kielteinen potilailla, joilla on täydellinen DPD:n puutos, ja vahvisti, että nämä lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi potilailla, joilla tiedetään olevan täydellinen DPD:n puutos. Lisäksi PRAC päätti, että potilaita, joilla on DPD:n osittainen puutos, on hoidettava mukautetulla aloitusannoksella.
- Jotta suurentuneen toksisuuden riski voidaan minimoida, PRAC suositteli, että mahdollinen DPD:n puutos testataan ennen hoidon aloittamista. PRAC katsoi, että genotyypitys ja fenotyypitys (arvioimalla urasiilipitoisuutta mittaavien verikokeiden tulokset) ovat tällä hetkellä sopivimmat menetelmät DPD:n puutoksesta kärsivien potilaiden tunnistamiseen. Vaikka kummallakin menetelmällä on rajoituksensa, PRAC päätti, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia, kapesitabiinia ja tegafuuria sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa on annettava tietoa näistä kahdesta testausmenetelmästä sekä kehotettava ottamaan huomioon sovellettavat kliiniset hoito-ohjeet.
- Flusytosiinilla hoidettavien potilaiden osalta PRAC katsoi, että ennen hoitoa tehtävä testaus DPD:n puutoksen varalta ei sovi yhteen sen edellytyksen kanssa, että systeemisten hiiva- ja sieni-infektioiden hoito on aloitettava viipymättä. Tämän vuoksi PRAC päätti, ettei testausta DPD:n puutoksen varalta tarvitse tehdä ennen hoidon aloittamista.
- Kun otetaan huomioon, että 5-fluorourasiilin systeeminen hyötyosuus paikallisen käytön jälkeen on pieni, PRAC katsoi, että paikallisesti käytettävien 5-fluorourasiilivalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy ennallaan kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa. Valmistetietoihin on kuitenkin lisättävä maininta siitä, että potilailla, joilla on DPD:n puutos, on toksisuuden riski systeemisen altistuksen yhteydessä.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea sopi myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä tiedotteesta sekä sen jakelun aikataulusta.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että 5-fluorourasiilia ja sen sukuisia aineita (kapesitabiini, tegafuuri ja flusytosiini) sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että 5-fluorourasiilia tai sen sukuisia aineita (kapesitabiini, flusytosiini ja tegafuuri) sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.