

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet 5-fluorouratsiili (veenisisene kasutamine) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kättesaadavat teavet DPD defitsiidi ja 5-fluorouratsiili ning selle eelravimi kapetsitabiiniga ravitavate patsientide genotüpeerimise eeliste ja puuduste kohta arutati ELi tasandil 2017. aastal ([2017. a. juuli ravimiohutuse riskihindamise komitee koosoleku protokoll](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangul peavad 5-fluorouratsiili (veenisiseseks kasutamiseks) sisaldavate ravimite ravimiteabed olema uuendatud ja sisaldama teavet DPD defitsiidi ja DPYD genotüpeerimise kohta vastavalt käesoleva läbivaatamise järeldustele.

Antidoodi puudumist puudutav teave tuleb kustutada ravimiomaduste kokkuvõtte lõigust 4.9, kuna see ei ole kooskõlas läbivaadatud kirjanduse andmetega.

Lisaks näitavad aruandeperioodi, kumulatiivsed ja kirjanduse andmed ning 5-fluorouratsiili toimemehhanism, et 5-fluorouratsiili (veenisisene) ravi ja hüperammoneemilise entsefalopaatia vaheline seos on võimalik. Hüperammoneemilise entsefalopaatia kliiniline prognoos ja leukoentsefalopaatia teadaolev tekkerisk sõltuvad väga palju seisundi varajasest diagnoosist ja kiirest ravist; seetõttu tuleb lisada üldine hoiatus, mis tagaks varajase haiguse äratundmise ja ravi. Selle kõrvaltoime võimalik tekkemehhanism ja neeru- või maksakahjustusega patsientide suur hulk hüperammoneemilise entsefalopaatia juhtude hulgas toetab arvamust, et neeru- ja maksakahjustus võivad olla selle kõrvaltoime riskifaktoriteks. Seda tuleb märkida ravimiteabe lõigus 4.4. Samuti tuleb hüperammoneemiline entsefalopaatia lisada ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8. Leukoentsefalopaatia on teadaolev risk suurtes annustes 5-fluorouratsiili saavatel ja DPD defitsiidiga patsientidel. Kuigi andmed on piiratud ei luba kirjandusest pärinevad andmed välistada, et risk esineb ka väikeste annuste kasutamise korral või ilma DPD defitsiidita patsientidel. Vastavalt sellele tuleb olemasolevat sõnastust ravimiteabe lõigus 4.8 muuta.

5-fluorouratsiili oluline tuvastatud risk on südamehäired. Kogu olemasolevat teavet arvesse võttes 5-fluorouratsiiliga ravitud patsientide kardiotoxisilisuse kohta, sealhulgas hiljutine Euroopa ühingu seisukoht (*European society position paper*) ja uuendatud onkoloogia suunised, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee oluliseks, et vastav hoiatus märgitaks ravimiteabe lõiku 4.4 kirjeldamiseks tekkinud kardiotoxisilisuse liiki ja hoiatamaks, et see esineb sagedamini pidevat infusiooni saanud patsientidel ja kohustamaks südamefunktsiooni jälgimist ravi ajal ja raske kardiotoxisilisuse esinemisel ravi lõpetamist. Hoiatuses tuleb ka märkida, et eelnev koronaararterite haigus võib olla südamega seotud kõrvaltoimete tekkimise riskifaktor. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel ravikuuride ajal esines valu rinnus või kelle anamneesis on südamehaigus. Samuti on näidatud põhjuslikku seost 5-fluorouratsiili ravi ja südameseiskuse ning perikardiidi juhtude vahel. See tuleb märkida ravimiteabes kõrvaltoimete alla. Kirjanduse andmete ja kogutud spontaansete kõrvaltoime teatiste põhjal otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili ravi ja perikardiidi esinemise vahel on põhjuslik seos. Need ravimi kõrvaltoimed tuleb märkida ravimiteabesse esinemissagedusega teadmata.

Teatatud on südameseiskumise, febrilise neutropeenia ja infektsioonide juhtudest peale 5-fluorouratsiili ravi. Need ravimi kõrvaltoimed tuleb märkida 5-fluorouratsiili (veenisisene kasutamine) sisaldavate ravimite ravimiteabesse.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

5-fluorouratsiili (veenisisene kasutamine) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et 5-fluorouratsiili (veenisisene kasutamine) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele 5-fluorouratsiili (veenisisene kasutamine) sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te)
ravimiteabes**

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Tuleb lisada järgmine vastunäidustus:

- Teadaolev dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse täielik puudumine (vt lõik 4.4).

- Lõik 4.4

Erihoiatused tuleb lisada järgmiselt:

Kardiotoksilisus

Fluoropürimidiini kasutamisega on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, müokardiiti, kardiogeenset šokki, äkksurma ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini 5-fluorouratsiili pidevat infusioonina saavatel patsientidel võrreldes boolussüsti saanutega. Eelnevalt esinenud südame isheemiatõbi võib olla südamega seotud kõrvaltoimete riskifaktoriks. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende patsientide ravimisel, kellel on ravi ajal esinenud valu rinnus või kelle anamneesis on südamehaigus. Ravi ajal fluorouratsiiliga tuleb regulaarselt jälgida südametööd. Raske kardiotoksilisuse korral tuleb ravi lõpetada.

[...]

Entsefalopaatia

Turuletulekujärgselt on seoses 5-fluorouratsiili kasutamisega teatatud entsefalopaatia juhtudest (sealhulgas hüperammoneemiline entsefalopaatia, leukoentsefalopaatia). Entsefalopaatia nähud või sümptomid on vaimse seisundi muutus, segasusseisund, desorientatsioon, kooma või ataksia. Kui patsiendil tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb ravi peatada ja kohe kontrollida vereseerumi ammoniaagitaset. Kõrge ammoniaagitaseme korral tuleb alustada ammoniaagitaset vähendavat ravi.

Ettevaatlik tuleb olla fluorouratsiili manustamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud neeru- ja/või maksafunktsiooniga patsientidel võib olla suurem hüperammoneemia ja hüperammoneemilise entsefalopaatia tekkerisk.

[...]

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) defitsiit

Harva on 5-fluorouratsiili ootamatut raskekujulist toksilisust (mille sümptomiteks on nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskestapõletik, neutropeenia ja neurotoksisus) seostatud DPD defitsiidiga.

Patsientidel, kellel fluorouratsiili lagundamises osaleva ensüümi DPD aktiivsus on madal või puudub, on suurem risk fluorouratsiilist tingitud raskete, eluohtlike või surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeks. Kuigi DPD defitsiiti ei saa täpselt määratleda, on teada, et patsientidel, kellel esinevad DPYD geeni lookuses (nt DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 mutatsioonid) teatud homosügootsed või teatud

kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid, mis võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist (määratakse kindlaks laboratoorsete analüüside põhjal), on suurim risk eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ning neid patsiente ei tohi 5-fluorouratsiiliga ravida (vt lõik 4.3). Täielikult puuduva DPD aktiivsusega patsientidel ei ole ühegi annuse ohutust tõestatud.

Patsientidel, kellel esinevad teatud heterosügootsed mutatsioonid DPYD geenis (sealhulgas DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 mutatsioonid) on fluoropürimidiinidega ravimisel täheldatud suuremat raske toksilisuse tekkeriski.

Heterosügootse DPYD*2A genotüübi esinemissagedus kaukaaslastest patsientide DPYD geenis on umbes 1%: 1,1% - c.2846A>T; 2,6...6,3% - c.1236G>A/HapB3 mutatsioonidel ja 0,07...0,1% - c.1679T>G. Nende alleelide genotüübi määramine on soovitatav määramaks kindlaks raske toksilisuse kõrgema tekkeriskiga patsiendid. Andmed nende DPYD mutatsioonide esinemissageduse kohta teistes populatsioonides peale kaukaaslaste on piiratud. Ei saa välistada, et ka teised harvaesinevad mutatsioonid võivad olla seotud raske toksilisuse kõrgema tekkeriskiga.

Osalise DPD defitsiidiga patsiente (näiteks kellel esinevad heterosügootsed mutatsioonid DPYD geenis), kellel 5-fluorouratsiiliga ravist saadav kasu ületab sellega seotud riske (kaaludes ka muu fluoropürimidiini mittesisaldava kemoterapia skeemi sobivust), peab ravima äärmise ettevaatusega, patsienti sageli jälgides ja vastavalt toksilisusele annust kohandades. Nendel patsientidel tuleks raske toksilisuse ärahoidmiseks kaaluda algannuse vähendamist. Puuduvad piisavad andmed kindla annuse soovitamiseks spetsiifilise testi abil mõõdetud osalise DPD aktiivsusega patsientidele. On tuvastatud, et DPYD*2A, c.1679T>G mutatsioonid põhjustavad suuremat ensüümiaktiivsuse vähenemist võrreldes teiste mutatsioonidega, millega seostatakse suuremat kõrvaltoimete riski. Annuse vähendamise tagajärjed ravi efektiivsusele on käesoleval hetkel teadmata. Seetõttu võib raske toksilisuse puudumisel annust suurendada samal ajal patsienti hoolikalt jälgides.

Patsientidel, kellel eespool mainitud alleelide testimise tulemused olid negatiivsed, võivad siiski tekkida rasked kõrvaltoimed.

Tuvastamata DPD defitsiidiga patsientidel, kes saavad ravi 5-fluorouratsiiliga, ja samuti neil patsientidel, kelle spetsiifiliste DPYD mutatsioonide testimise tulemused olid negatiivsed, võivad tekkida eluohtlikud toksilised toimed, mis avalduvad ägeda üleannustamisena (vt lõik 4.9). 2. kuni 4. raskusastme ägeda toksilisuse tekkimisel tuleb ravi otsekohe katkestada. Ravi püsivat lõpetamist tuleb kaaluda, hinnates tekkinud toksiliste toimete algust, kestust ja raskust.

- Lõik 4.8

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Vere ja lümfisüsteemi häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

sage:

- feбриilne neutropeenia

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ alla järgmise esinemissagedusega:

väga sage:

- **infektsioonid**

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Südame häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

väga harv:

- **südameseiskus**

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Südame häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

teadmata:

- **perikardiit**

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ alla järgmise esinemissagedusega:

teadmata:

- **hüperammoneemiline entsefalopaatia**

Kui asjakohane, tuleb „Närvisüsteemi häired“ all järgmiste kõrvaltoimete kirjeldust muuta:

- ~~Suures annuses fluorouratsiili saavatel patsientidel ja dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel~~ leukoentsefalopaatia, sh ataksia, äge tserebellaarne sündroom, düsartria, segasus seisund, desorienteeritus, müasteenia, afaasia, krampid või kooma.
 - Lõik 4.9
- Tuleb kustutada mistahes viide sellele, et puudub antidoot.
- Lõik 5.2

Tuleb lisada järgmine tekst:

5-fluorouratsiil kataboliseerub ensüümi dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihüdro- 5-fluorouratsiiliks (FUH2). Dihüdropürimidinaas lõhustab pürimidiinringi 5-fluoroureidopropioonhappeks (FUPA). Lõpuks muudab β -ureidopropionaas FUPA α -fluoro- β -alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus limiteerib protsessi aktiivsust. DPD puudulikkus võib põhjustada 5-fluorouratsiili toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne [ravimi väljamõeldud nimetus] kasutamist

Ärge kasutage [ravimi väljamõeldud nimetus]:

- **kui te teate, et teil puudub täielikult ensüümi dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi väljamõeldud nimetus] kasutamist rääkige oma arsti või apteekriga.

- kui te teate, et teil esineb ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) osaline vaegus
- kui teil on südamehaigused. Kui te tunnete ravi ajal valu rinnus, rääkige sellest oma arstile.

DPD vaegus: DPD vaegus on harvaesinev kaasasündinud seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleeme, kui te ei saa teatud ravimeid. Kui teil on tuvastamata DPD vaegus ja te võtate 5-fluorouratsiili, on teil suurenenud risk lõigus 4 loetletud kõrvaltoimete ägedaks varajaseks avaldumiseks raskel kujul. Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui olete mures mõne kõrvaltoime pärast või kui te märkate muid kõrvaltoimeid, mida ei ole infolehes loetletud (vt lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed).

Võtke viivitamatult oma arstiga ühendust, kui teil tekivad järgmised nähud või sümptomid: segasusseisund, desorienteeritus või teised muutused vaimses seisundis, tasakaalu- või koordinatsioonihäired, nägemishäired. Need võivad olla entsefalopaatia nähud, mis võivad põhjustada koomat ja surma kui neid ei ravita.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Kui teil esineb mõni alljärgnevatest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

[...]

- valud rinnus
- õhupuudus

[...]

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- infektsioonid

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

[...]

- madal vere valgeliblede arv, millega kaasneb palavik

[...]

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

Harva esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st

[...]

- südameseiskus

[...]

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

[...]

- hüperammoneemiline entsefalopaatia (ammoniaagitaseme suurenemisest põhjustatud ajutalitluse häired)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek september 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	3 november 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	2 jaanuar 2019