

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

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

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid riski(de) kohta, sh mõnel juhul vahetut ajalist seost, kõrvalnähtude kadu ravi lõpetamisel ja/või teket taaslustamisel, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja naha erütematoosluupuse põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid riski(de) kohta, sh vahetut ajalist seost, kõrvalnähtude kadu ravi katkestamisel ja/või teket taaslustamisel, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja stress-kardiomüopaatia (takotsubo sündroom) põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid riski(de) kohta, sealhulgas vahetut ajalist seost, kõrvalnähtude kadu ravi lõpetamisel ja/või teket taaslustamisel, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja *pneumosis intestinalis* e põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid riski(de) kohta, sh vahetut ajalist seost, kõrvalnähtude kadu ravi lõpetamisel, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (PRES) põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid riskiandmeid, sh vahetut ajalist seost, kõrvalnähtude kadu ravi katkestamisel, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja laktatsidoosi põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid riski(de) kohta, sh vahetut ajalist seost, ning tõenäolist toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja tuumori lüüsi sündroomi põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

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

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

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

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele 5-fluorouratsiili sisaldavatele ravimitele (intravenoosne kasutamine), soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa 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 4.4

Lisada tuleb hoiatused ja muuta neid järgmiselt.

#### Kardiotoksilisus

Fluoropürimidiiniraviga on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkt, stenokardia, arütmiaid, müokardiit, kardiogeenne šokk, äkksurm, **stress-kardiomüopaatia (takotsubo sündroom)** ja elektrokardiograafilised muutused (sh väga harvad QT-intervalli pikenemise juhud). Need kõrvaltoimed esinevad sagedamini patsientidel, kes saavad 5-fluorouratsiili pidevinfusiooni, mitte boolussüstina. Südame isheemiatõbi eelnevas anamneesis võib olla **mõne** südamega seotud kõrvaltoime riskitegur. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui ravitakse patsiente, kellel esineb ravikuuride ajal rindkerevalu, või patsiente, kellel on anamneesis südamehaigus. Ravi ajal 5-fluorouratsiiliga tuleb regulaarselt jälgida südamealutlust. Raske kardiotoksilisuse korral tuleb ravi katkestada.

#### Entsefalopaatia

Turustusjärgsetest allikatest on teatatud 5-fluorouratsiilraviga seostatud entsefalopaatia juhtudest (sh hüperammoneemiline entsefalopaatia, leukoentsefalopaatia, **posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom**). Entsefalopaatia tunnused või sümptomid on vaimse seisundi muutus, segasus, desorientatsioon, kooma või ataksia. Kui patsiendil tekib mõni neist sümptomitest, tuleb ravi katkestada ja kohe kontrollida seerumi ammoniaagisisaldust. Seerumi suurenenud ammoniaagisisalduse korral alustada ammoniaagisisaldust vähendavat ravi. **Hüperammoneemiline entsefalopaatia esineb sageli koos laktatsidoosiga.**

#### **Tuumori lüüsi sündroom**

**Turustusjärgsetest allikatest on teatatud fluorouratsiilraviga seostatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest. Patsiente, kellel on suurenenud tuumori lüüsi sündroomi risk (nt neerukahjustus, hüperurikeemia, suur kasvajakoomus, kiire progresseerumine), tuleb hoolikalt jälgida. Kaalutleda tuleb ennetusmeetmeid (nt hüdratsioon, suure kusi happesisisalduse korrigeerimine).**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d):

#### **naha erütematoosluupus**

Organsüsteemi klassi „Südame häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d):

#### **stress-kardiomüopaatia (takotsubo sündroom)**

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d):

#### **pneumatoos intestinalis**

Organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d):

**posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)**

Organsüsteemi klassi „Ainevahetus- ja toitumishäired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine (järgmised) kõrvaltoime(d):

**laktatsidoos**

**tuumori lüüsi sündroom**

**Pakendi infoleht**

Lõik 4

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

**Nahapõletik, mis põhjustab punaseid ketendavaid laike ja võib esineda koos liigesvalu ja palavikuga (naha erütematoosluupus [CLE])**

**Südamehaigus, mis põhjustab rindkerevalu, raskendatud hingamist, peapööritust, minestamist, südame rütmihäireid (stress-kardiomüopaatia)**

**Õhk sooleseinas**

**Raske seisund, millega kaasnevad hingamisraskused, oksendamine ja kõhuvalu koos lihaskrampidega (laktatsidoos)**

**Seisund, millele on iseloomulik peavalu, segasus, krambihood ja nägemise muutused (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom)**

**Vähirakkude kiirest lagunemisest tingitud raske tüsistus, mis põhjustab suurt kusihappe-, kaaliumi- ja fosfaadisisaldust (tuumori lüüsi sündroom)**

### **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 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	31.10.2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30.12.2021