

I lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise
alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet 5-fluorouratsiili (veenisisene manustamine) perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades olemasolevaid andmeid hüpertriglütserideemia, ekstravasatsiooni, koliidi, enterokoliidi, B1-vitamiini vaeguse, Wernicke entsefalopaatia ja dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudujäägi valediagnoosimise kohta, mis on saadud kirjandusest, spontaansetest teadetest, mis hõlmab mõnel juhul lähedast ajalist seost, positiivset ravi katkestamist ja/või uue reaktsiooni tekkimist ning pidades silmas usutavat toimetehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost 5-fluorouratsiili (veenisisene manustamine) ja hüpertriglütserideemia, ekstravasatsiooni, koliidi, enterokoliidi, B1-vitamiini vaeguse, Wernicke entsefalopaatia ja DPD puudulikkuse valediagnoosi vahel vähemalt mõistlikult hinnates võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et 5-fluorouratsiili (veenisisene manustamine) sisaldavate ravimite teavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

5-fluorouratsiili (veenisisene manustamine) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et 5-fluorouratsiili (veenisisene manustamine) sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.

II lisa

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

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleks muuta järgmiselt:

DPD puudulikkuse testimine

Enne ravi alustamist 5-fluorouratsiiliga on soovitatav teha fenotüübi ja/või genotüübi testimine, hoolimata ebakindlusest optimaalse ravieelse testimise metoodika osas. Arvesse tuleks võtta kohaldatavaid kliinilisi juhiseid.

Neerufunktsiooni kahjustus võib põhjustada uratsiili taseme tõusu veres, mille tulemuseks on suurenenud valediagnoosi risk patsientidel, kellel on mõõduka või raske neerukahjustusega DPD puudulikkus.

[...]

DPD puudulikkuse fenotüübiline iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübiliseks kirjeldamiseks on soovitatav mõõta endogeense DPD substraadi uratsiili (U) ravieelset taset vere plasmas. Kõrgenenud uratsiili kontsentratsiooni enne ravi seostatakse suurenenud toksilisuse riskiga. Vaatamata ebakindlusele uratsiili läviväärtuste osas, mis määratlevad täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleks uratsiili taset veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalise DPD puudulikkuse tunnuseks ja seda seostada fluoropürimidiini toksilisuse suurenenud riskiga. Uratsiili taset veres ≥ 150 ng/ml tuleks pidada täieliku DPD puudulikkuse tunnuseks ja seostada eluohtliku või letaalse fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. **Vere uratsiili taset tuleb tõlgendada ettevaatusega neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt ülalpool jaotist „DPD puudulikkuse testimine“).**

Entsefalopaatia

Turuletulekujärgsetest allikatest on teatatud entsefalopaatia juhtudest (sealhulgas hüperammoneemiline entsefalopaatia, leukoentsefalopaatia, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom [PRES], **Wernicke entsefalopaatia**), mis on seotud 5-fluorouratsiili raviga. Entsefalopaatia tunnused või sümptomid on muutunud vaimne seisund, segasus, desorientatsioon, kooma või ataksia. Kui patsiendil ilmneb mõni neist sümptomitest, katkestage ravi ja testige otsekohe seerumi ammoniaagi **ja B1-vitamiini** taset. Kõrgenenud seerumi ammoniaagisisalduse **või B1-vitamiini vaeguse** korral alustada ammoniaagisisaldust vähendavat **asjakohast** ravi. Hüperammoneemiline entsefalopaatia esineb sageli koos laktatsidoosiga.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi alla ainevahetus-ja toitumishäired esinemissagedusega teadmata:

- **Hüpertriglütserideemia**
- **B1-vitamiini puudus**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi alla närvisüsteemi häired esinemissagedusega teadmata:

- **Wernicke entsefalopaatia**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi alla seedetrakti häired esinemissagedusega teadmata:

- **Enterokoliit**
- **Koliit (sealhulgas nekrotiseeriv koliit)**

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi alla üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid esinemissagedusega teadmata:

- **Ekstravasatsioonist põhjustatud lokaalne reaktsioon (valu, turse, erüteem)**

Pakendi infoleht

Lõigu 2 ajakohastamist, mis vastaks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 esitatud uuendustele, ei tehta. Praegune teave entsefalopaatia ja DPD puudulikkuse kohta on piisav.

- **Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal

- **Triglütseriidide (teatud tüüpi rasvade) kõrge sisaldus veres**
- **Valu, punetus või turse infusioonikohas süstimise/infusiooni ajal või vahetult pärast seda (võib olla tingitud ebatäpsest veeni süstimisest)**
- **B1-vitamiini puudus ja Wernicke entsefalopaatia (B1-vitamiini puudusest põhjustatud ajukahjustus)**
- **Peen- ja jämesoolepõletik, mis põhjustab valu ja kõhulahtisust, mis võib viia soolekoe surmani (koliit, enterokoliit)**

III lisa

Käesoleva seisukoha rakendamise ajakava

Käesoleva seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek, september:
Seisukoha lisade tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	3. november 2024. a.
Seisukoha rakendamine liikmesriikide poolt (müügiloa hoidja muudatuse esitamine):	4. jaanuar 2025. a.