

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt 5-fluorourasiilia (suonensisäisesti annettuna) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin puutetta (DPD) koskevista saatavilla olevista tiedoista sekä genotyypin etukäteen määrittämisen hyödyistä ja rajoituksista niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat 5-fluorourasiilia ja sen aihiolääke kabesitabiinia, keskusteltiin EU-tasolla vuonna 2017 ([PRAC:n pöytäkirja, heinäkuu 2017](#); [EMA/H/C/000316/II/0074](#)). PRAC:n mukaan 5-fluorourasiilia (suonensisäisesti annettuna) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedot tulisi päivittää lisäten tiedot dihydropyrimidiinidehydrogenaasin puutteesta (DPD) ja DPYD-genotyypityksestä tämän katselmuksen johtopäätöksen mukaisesti.

Kaikki tiedot viitaten siihen, että erityistä antidoottihoitoa ei ole, tulee poistaa valmisteyhteenvedon kohdasta 4.9, koska se ei noudattaisi tarkasteltuja kirjallisia tietoja.

Lisäksi tiedot raportointialalta, kumulatiiviset tiedot, kirjalliset tiedot ja todennäköinen vaikutusmekanismi viittaavat siihen, että 5-fluorourasiilihoidon (suonensisäisesti annettuna) ja hyperammoneemisen enkefalopatian välillä on todennäköinen yhteys. Hyperammoneemisen enkefalopatian kliininen prognoosi sekä tiedossa oleva leukoenkefalopatian riski riippuvat suuresti taudin varhaisesta diagnoosista sekä välittömästä hoidosta. Tästä syystä tulisi lisätä varoitus varhaisen tunnistamisen ja hoidon varmistamiseksi. Mahdollinen mekanismi ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osuus hyperammoneemisista enkefalopatiatapauksista tukee sitä, että nämä voivat olla riskitekijöitä tämän haittatapahtuman kohdalla. Tämä tulisi myös tuoda esiin kohdassa 4.4. Hyperammoneeminen enkefalopatia tulisi olla listattuna valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Leukoenkefalopatia on tunnettu riski potilailla, jotka saavat suuria annoksia 5-FU:ta, ja potilailla, joilla on DPD:n puute. Vaikka tiedon määrä on rajallista, kirjallisen tiedon pohjalta ei voida jättää huomiotta sitä, että riski saattaa olla olemassa myös pienemmillä annoksilla tai potilailla, joilla ei ole DPD:n puutetta. Kohdassa 4.8 oleva teksti tulisi päivittää tämän mukaisesti.

Sydänongelmat ovat tärkeä tunnistettu 5-fluorourasiilin riski. Kun otetaan huomioon kaikki saatavilla oleva tieto kardiotoxisuudesta potilailla, joita hoidetaan 5-fluorourasiililla, mukaan lukien eurooppalaisen seuran viimeaikainen kannanotto ja päivitetty onkologinen ohjeistus, PRAC:n mukaan varoitus tulisi tuoda esiin kohdassa 4.4. Siinä tulisi kertoa, minkälaista kardiotoxisuutta on havaittu, ja varoittaa, että tämä on yleisempää potilailla, jotka saavat hoidon jatkuvana infuusiona. Siinä tulisi myös kehottaa seuraamaan sydämen toimintaa hoidon aikana ja lopettamaan hoito, jos vakavaa kardiotoxisuutta esiintyy. Varoituksessa tulisi myös ilmoittaa, että aikaisempi sepelvaltimotauti saattaa olla riskitekijä sydämeen kohdistuville haittavaikutuksille. Tästä syystä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on esiintynyt rintakipua hoidon aikana, tai potilaita, joilla on ollut aikaisempi sydänsairaus. 5-fluorourasiilihoidon ja sydänpysähdys- sekä sydänpussitulehdustapausten välinen syy-yhteys tulee myös osoittaa. Nämä tulee lisätä valmistetietoihin lääkkeen haittavaikutuksina. PRAC katsoo kirjallisuuteen perustuvan tiedon ja spontaanin raportoinnin perusteella, että 5-fluorourasiilihoidon ja sydänpussitulehduksen välillä on syy-yhteys. Nämä lääkkeiden haittavaikutukset sekä niiden yleisyys (tuntematon) tulisi lisätä valmistetietoihin.

Tapausraportteja 5-fluorourasiilihoidon jälkeisestä sydänpysähdyksestä, kuumeisesta neutropeniasta ja infektiosta on yksilöity. Nämä lääkkeiden haittavaikutukset tulisi lisätä 5-fluorourasiilia (suonensisäisesti annettuna) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

5-fluorourasilia (suonensisäisesti annettuna) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että 5-fluorourasilia (suonensisäisesti annettuna) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin 5-fluorourasilia (suonensisäisesti annettuna) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.3

Seuraava vasta-aihe tulee lisätä:

- **Potilaille, joilta tiedetään puuttuvan kokonaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuus (ks. kohta 4.4).**

- Kohta 4.4

Seuraavat varoitukset tulee lisätä:

Sydäntoksisuus

Fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuutta, kuten sydäninfarktia, angina pectorista, rytmihäiriöitä, myokardiittia, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia ja elektrografisia muutoksia (esim. hyvin harvinaiset QT-ajan pidentymiset). Nämä haittatapahtumat ovat yleisempiä potilailla, jotka saavat 5-fluorourasiilia jatkuvana infuusiona pikemmin kuin bolusinjektiona. Aikaisempi sepelvaltimotauti saattaa olla riskitekijä sydämeen kohdistuville haittavaikutuksille. Tästä syystä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on esiintynyt rintakipua hoidon aikana, tai potilaita, joilla on ollut aikaisempi sydänsairaus. Sydämen toimintaa tulee seurata säännöllisesti fluorourasiilihoidon aikana. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalla esiintyy vakavaa sydäntoksisuutta.

[...]

Enkefalopatia

5-fluorourasiilihoitoon liittyvistä enkefalopatiatapauksista (kuten hyperammoneeminen enkefalopatia, leukoenkefalopatia) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen tulleista lähteistä. Enkefalopatian merkkejä tai oireita ovat psyyken poikkeavuus, sekavuus, desorientaatio, kooma ja ataksia. Jos potilaalle kehittyy jokin näistä oireista, hoito täytyy keskeyttää ja seerumin ammoniumpitoisuus täytyy mitata välittömästi. Jos seerumin ammoniumpitoisuus on kohonnut, aloitetaan ammoniumpitoisuutta alentava hoito.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa fluorourasiilia potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, saattaa olla lisääntynyt hyperammoneemian ja hyperammoneemisen enkefalopatian riski.

[...]

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puute

5-fluorourasiilihoitoon on harvoin liittynyt DPD-aktiivisuuden puutokseen liittyvää odottamatonta, vaikea-asteista toksisuutta (esim. stomatiittia, ripulia, limakalvotulehdusta, neutropeniaa tai hermotoksisuutta).

Potilailla, joilla on alentunut tai puuttuva DPD-aktiivisuus (fluorourasiilin hajoamiseen liittyvä entsyymi) on lisääntynyt riski saada vaikea-asteisia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia fluorourasiilin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vaikka DPD:n puutetta

ei voida määritellä tarkkaan, tiedetään, että hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski on suurin potilailla, joiden DPYD-geenipaikassa (esim. varianteissa DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) on tiettyjä homotsygoottisia mutaatioita tai tiettyjä heterotsygoottisten mutaatioiden yhdistelmä, jotka voivat aiheuttaa DPD-entsyymin aktiivisuuden täydellisen tai lähes täydellisen puuttumisen (mikä määritetään laboratorioanalyysillä). Näille potilaille ei saa antaa 5-fluorourasiilihoitoa (ks. kohta 4.3). Minkään annoksen ei ole osoitettu olevan turvallinen potilaille, joilta DPD:n aktiivisuus puuttuu täysin.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (esimerkiksi variantit DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3), on osoitettu lisääntynyt vaikea-asteisen toksisuuden riski fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä.

Valkoihoisten potilaiden DPYD-geenissä heterotsygoottisen DPYD*2A-genotyypin esiintyvyys on noin 1 %, c.2846A>T-variantin 1,1 %, c.1236G>A-/HapB3-variantin 2,6–6,3 % ja c.1679T>G-variantin 0,07–0,1 %. Näiden alleelien genotyypitystä suositellaan niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on lisääntynyt vaikea-asteisen toksisuuden riski. Näiden DPYD-varianttien esiintyvyydestä muilla kuin valkoihoisilla on vain vähän tietoa. Mahdollisuutta, että myös muihin harvinaisiin variantteihin saattaa liittyä lisääntynyt vaikea-asteisen toksisuuden riski, ei voida sulkea pois.

Potilaiden, joilla on DPD:n osittainen puutos (esim. niillä, joilla on DPYD-geenipaikassa heterotsygoottinen mutaatio) ja joille 5-fluorourasiilihoidon hyötyjen katsotaan olevan sen riskejä suuremmat (kun huomioidaan vaihtoehtoisen fluoropyrimidiinejä sisältämättömän solunsalpaajahoidon sopivuus potilaalle), hoidossa on oltava äärimmäisen varovaisia, potilaita on seurattava tihein väliajoin ja annosta on säädettävä toksisuuden mukaan. Näiden potilaiden aloitusannoksen pienentämistä voidaan harkita, jotta vältetään vakava toksisuus. Tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin suositella jonkin tietyn annoksen käyttöä potilailla, joilla on spesifisellä testillä määritetty osittainen DPD:n aktiivisuus. Varianttien DPYD*2A ja c.1679T>G on raportoitu vähentäneen entsyymien aktiivisuutta muita variantteja enemmän, jolloin sivuvaikutusten riski on suurempi. Pienennetyn annoksen vaikutuksia hoidon tehoon ei tällä hetkellä tiedetä. Näin ollen, jos potilaalla ei ole vakavaa toksisuutta, annosta voidaan suurentaa potilaan tarkassa seurannassa.

Potilailla, joiden edellä mainittuja alleeleja koskeva testitulos on negatiivinen, saattaa silti olla vaikea-asteisten haittavaikutusten riski.

Jos 5-fluorourasiilia annetaan potilaille, joiden DPD:n puutteesta ei tiedetä, tai potilaille, joilla spesifisten DPYD-variaatioiden testitulos on negatiivinen, seurauksena saattaa ilmaantua hengenvaarallista toksisuutta, joka ilmenee akuuttina yliannostuksena (ks. kohta 4.9). Akuutin vaikeusasteeltaan gradus 2–4 toksisuuden ilmaantuessa hoito on keskeytettävä välittömästi. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava toksisuuden ilmaantumisen, keston ja vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokan kohtaan veri- ja imukudosisjärjestelmän häiriöt, esiintymistiheys yleinen:

- **kuumeinen neutropenia**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokan kohtaan infektiot ja infestaatiot, esiintymistiheys hyvin yleinen:

- **infektiot**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokan kohtaan sydän, esiintymistiheys hyvin harvinainen:

- **sydämenpysähdys**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokan kohtaan sydän, esiintymistiheys tuntematon:

- **sydänpussitulehdus**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokan kohtaan hermosto, esiintymistiheys tuntematon:

- **hyperammoneeminen enkefalopatia**

Tarvittaessa seuraavien haittavaikutusten kuvaus tulee muuttaa elinjärjestelmäluokan kohdassa hermosto, tuntematon:

- leukoenkefalopatia, ml. ataksia, akuutti serebellaarinen oireyhtymä, dysartria, sekavuus, desorientaatio, myastenia, afasia, kouristukset tai kooma
- Kohta 4.9

Kaikki viitteet siihen, että erityistä antidootihoitoa ei ole, tulee poistaa.

- Kohta 5.2

Seuraava tulee lisätä:

5-fluorourasiili hajooa vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH 2) dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin välityksellä. Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopuksi β -ureido-propionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen α -fluoro- β -alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin aktiivisuus on reaktion nopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puutos voi lisätä 5-fluorourasiilin toksisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

<Pakkausseloste>

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [tuotenimi]

Älä käytä [tuotenimi]:

– jos tiedät, ettei sinulla ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin aktiivisuutta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat [tuotenimi]

- **jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin aktiivisuuden puute**
- **jos sinulla on sydänvaivoja. Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy rintakipua hoidon aikana.**

DPD:n puutos: DPD:n puutos on harvinainen synnynnäinen sairaus, johon ei yleensä liity terveysongelmia muutoin kuin tiettyjen lääkkeiden käytön yhteydessä. Jos sinulla on diagnosoimaton DPD:n puutos ja otat 5-fluorourasiilia, sinulla on tavanomaista suurempi hoidon varhaisvaiheessa äkillisesti ilmaantuvien vaikea-asteisten kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainittujen haittavaikutusten riski. Ota heti yhteyttä

lääkəriin, jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua tai jos huomaat haittavaikutuksen, jota ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Ota heti yhteyttä terveydenhuoltoon, jos sinulla on seuraavia merkkejä tai oireita: uutta sekavuutta, desorientaatiota tai muuta psyyken poikkeavuutta, tasapaino- tai koordinaatiovaikeuksia tai näköhäiriöitä. Nämä voivat olla merkkejä enkefalopatiasta, mikä voi hoitamattomana johtaa koomaan ja kuolemaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Ota heti yhteys lkriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

[...]

– rintakipu

– hengenahdistus

[...]

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

– infektiot

Yleinen: voi esiintyä enintn yhdellä henkilöllä kymmenestä

[...]

– alhainen valkosolumr sekä kuume

[...]

Melko harvinainen: voi esiintyä enintn yhdellä henkilöllä sadasta

Harvinainen: voi esiintyä enintn yhdellä henkilöllä tuhannesta

Hyvin harvinainen: voi esiintyä enintn yhdellä henkilöllä kymmenesttuhannesta

[...]

– sydämenpysähdys

[...]

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin

[...]

– hyperammoneeminen enkefalopatia (kohonneen ammoniumpitoisuuden aiheuttama aivot toiminnan häiriö)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, syyskuu 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.11.2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.1.2019