

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt 5-fluorourasiilia (laskimonsisäisesti käytettynä) koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja kutaanisen lupus erythematosuksen välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista muutamista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta, haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge) ja/tai sen palaamisesta hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positive rechallenge). PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja stressikardiomyopatian (takotsubo-oireyhtymän) välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta, haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge) ja/tai sen palaamisesta hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positive rechallenge). PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja suoliston ilmakuplataudin välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta, haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge) ja/tai sen palaamisesta hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positive rechallenge). PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja hypertensiivisen enkefalopatian (PRES) välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta sekä haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge). PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja maitohappoasidoosin välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta sekä haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge). PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

PRAC katsoo, että (laskimoon annettavan) 5-fluorourasiilin ja tuumorilyysioireyhtymän välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu valmisteiden todennäköiseen vaikutusmekanismiin sekä riskejä koskeviin tietoihin, jotka ovat saatavilla kirjallisuudesta ja oma-aloitteisesti tehdyistä ilmoituksista tapauksista, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja

haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta. PRAC katsoo, että (laskimoon annettavaa) 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

5-fluorourasiilia (laskimonsisäisesti käytettynä) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että 5-fluorourasiilia (laskimonsisäisesti käytettynä) sisältävien lääkevalmisteiden hyötyhaittasapaino 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-fluorourasiilia (laskimonsisäisesti käytettynä) 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 hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoituksiin on tehtävä seuraavat lisäykset ja muutokset:

Sydäntoksisuus

Fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuutta, kuten sydäninfarktia, angina pectorista, rytmihäiriöitä, myokardiittia, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia, **stressikardiomyopatiaa (takotsubo-oireyhtymää)** ja elektrografisia muutoksia (esim. hyvin harvinaiset QT-ajan pidentymiset). Nämä haittavaikutukset ovat yleisempiä potilailla, jotka saavat 5-FU-infuusiota jatkuvana infuusiona bolusinjektion sijasta. Aikaisempi sepelvaltimotauti saattaa olla riskitekijä **joillekin** sydämeen kohdistuville haittavaikutuksille. Tästä syystä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on esiintynyt rintakipua hoidon aikana, tai potilaita, joilla on aiemmin ollut sydänsairaus. Sydämen toimintaa tulee seurata säännöllisesti 5-FU-hoidon aikana. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalla esiintyy vaikeaa sydäntoksisuutta.

Enkefalopatia

5-fluorourasiilihoitoon liittyvistä enkefalopatiatapauksista (kuten hyperammoneeminen enkefalopatia, leukoenkefalopatia, **hypertensiivinen enkefalopatia [PRES]**) 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 on keskeytettävä ja seerumin ammoniumpitoisuus mitattava välittömästi. Jos seerumin ammoniumpitoisuus on kohonnut, aloitetaan ammoniumpitoisuutta alentava hoito. **Hyperammoneeminen enkefalopatia ilmenee usein yhdessä maitohappoasidoosin kanssa.**

Tuumorilyysioireyhtymä

Markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä on ilmoitettu tapauksia, joissa fluorourasiilihoidon yhteydessä on ilmennyt tuumorilyysioireyhtymä. Potilaita, joilla on suurentunut tuumorilyysioireyhtymän riski (esim. munuaisten vajaatoiminta, hyperurikemia, suuri kasvaintaakka, nopea progressio), on seurattava tiiviisti. Ennalta ehkäiseviä toimia (esimerkiksi nesteytystä tai korkean virtsahappopitoisuuden korjaamista) on harkittava.

- Kohta 4.8.

Elinjärjestelmäluokkaan Iho ja ihonalainen kudosis on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

kutaaninen lupus erythematosus

Elinjärjestelmäluokkaan Sydän on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

stressikardiomyopatia (takotsubo-oireyhtymä)

Elinjärjestelmäluokkaan Ruoansulatuselimistö on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

suoliston ilmakuplatauti

Elinjärjestelmäluokkaan Hermosto on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

hypertensiivinen enkefalopatia (PRES)

Elinjärjestelmäluokkaan Aineenvaihdunta ja ravitsemus on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

maitohappoasidoosi

tuumorilyysioireyhtymä

Pakkausseloste

Kohta 4

Tuntematon: esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella

Ihotulehdus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä läiskiä iholle ja johon voi liittyä nivelkipua ja kuumetta (kutaaninen lupus erythematosus [CLE])

Sydänsairaus, jonka oireita ovat rintakipu, hengenahdistus, huimaus, pyörtyminen, rytmihäiriöt (stressikardiomyopatia)

Ilmaa suolen seinämässä

Vakava tila, jonka oireita ovat hengitysvaikeudet, oksentaminen, vatsakipu ja siihen liittyvät lihaskouristukset (maitohappoasidoosi)

Tila, jonka ominaispiirteitä ovat päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näkökyvyn muutokset (hypertensiivinen enkefalopatia [PRES])

Vakava komplikaatio, johon liittyy syöpäsolujen nopea hajoaminen ja joka aiheuttaa suuria virtsahappo-, kalium- ja fosfaattipitoisuuksia (tuumorilyysioireyhtymä)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2021
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	31.10.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30.12.2021