

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt 5-fluorourasiilia (i.v.) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista saadut hypertriglyseridemiaa, ekstravasaatiota, koliittia, enterokoliittia, B1-vitamiinin puutosta, Wernicken enkefalopatiaa ja dihydropyrimidiindehydrogenaasin (DPD) puutoksen väärää diagnoosia koskevat tiedot, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen suhde, oireen häviäminen, kun lääkkeen käyttö lopetettiin, ja/tai oireen palaaminen, kun käyttö aloitettiin uudelleen, sekä mahdollinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että 5-fluorourasiilin (i.v.) ja hypertriglyseridemian, ekstravasaation, koliitin, enterokoliitin, B1-vitamiinin puutoksen, Wernicken enkefalopatian ja DPD-puutoksen väärän diagnoosin väliseen syy-yhteyteen on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus. PRAC katsoi, että 5-fluorourasiilia (annettuna laskimoon) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

5-fluorourasiilia (i.v.) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että 5-fluorourasiilia (i.v.) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

DPD-puutoksen testaaminen

Fenotyyppin ja/tai genotyyppin testaamista ennen 5-fluorourasiilihoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamismenetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

Heikentynyt munuaisten toiminta voi johtaa veren urasiilipitoisuuksien kohoamiseen, mikä lisää väärän diagnoosin riskiä potilailla, joilla on DPD-puutos ja joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

[...]

DPD-puutoksen fenotyyppinen luonnehdinta

DPD-puutoksen fenotyyppiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa. Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietyistä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml katsotaan indikoivan DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason ≥ 150 ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. **Veren uraasiilitasoja on tulkittava varoen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. edellä ”DPD-puutoksen testaaminen”).**

Enkefalopatia

5-fluorourasiilihoitoon liittyvistä enkefalopatiatapauksista (kuten hyperammoneeminen enkefalopatia, leukoenkefalopatia, hypertensiivinen enkefalopatia [PRES] ja **Wernicken enkefalopatia**) 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 ja **B1-vitamiinipitoisuus** täytyy mitata välittömästi. Jos seerumin ammoniumpitoisuus on kohonnut **tai todetaan B1-vitamiinin puutos**, aloitetaan ammoniumpitoisuutta alentava **asianmukainen** hoito. Hyperammoneeminen enkefalopatia ilmenee usein yhdessä maitohappoasidoosin kanssa.

- Kohta 4.8

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

- **Hypertriglyseridemia**
- **B1-vitamiinin puutos**

Elinjärjestelmäluokkaan ”Hermosto” on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on

tuntematon:

- **Wernicken enkefalopatia**

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

- **Enterokoliitti**
- **Koliitti (mukaan lukien nekrotisoiva koliitti)**

Elinjärjestelmäluokkaan "Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat" on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

- **Ekstravasaation aiheuttama paikallinen reaktio (kipu, turvotus, eryteema)**

Pakkausseloste

Kohdan 2 päivittämistä valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 päivitysten mukaisesti ei ehdoteta. Nykyiset tiedot enkefalopatiasta ja DPD-puutoksesta ovat riittävät.

- ***Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset***

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- **veren triglyseridin (eräs rasvatyyppi) korkeat pitoisuudet**
- **kipu, punoitus tai turvotus infuusiokohdassa injektion/infuusion aikana tai pian sen jälkeen (voi johtua siitä, että injektio ei mene kunnolla suoneen)**
- **B1-vitamiinin puutos ja Wernicken enkefalopatia (B1-vitamiinin puutoksen aiheuttama aivovaurio)**
- **ohutsuolen ja paksusuolen tulehdus, joka aiheuttaa kipua ja ripulia ja joka voi johtaa suolistokudoksen kuolemaan (koliitti, enterokoliitti).**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.11.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4.1.2025