

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fluoruracilu (i.v. podání) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k údajům o hypertriacylglycerolemii, extravazaci, kolitidě, enterokolitidě, deficitu vitamínu B1, Wernickeově encefalopatii a nesprávné diagnóze deficitu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), které jsou dostupné z literatury, spontánních hlášení, včetně některých případů s blízkou časovou souvislostí, s pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a vzhledem k přesvědčivému mechanismu účinku, výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi fluoruracilem (i.v. podání) a hypertriacylglycerolemií, extravazací, kolitidou, enterokolitidou, deficitem vitamínu B1, Wernickeovou encefalopatií a nesprávnou diagnózou deficitu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující fluoruracil (k intravenóznímu podání) mají být náležitým způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fluoruracilu (i.v. podání) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fluoruracil (i.v. podání) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění se má upravit následovně:

Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby fluoruracilem se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Porucha funkce ledvin může vést ke zvýšené hladině uracilu v krvi, což má u pacientů s deficitem DPD se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin za následek zvýšené riziko nesprávné diagnózy.

[...]

Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se před léčbou doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě. Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluoropyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluoropyrimidiny. **Hladinu uracilu v krvi je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin interpretovat s opatrností (viz „Testování ke stanovení deficitu DPD“ výše).**

Encefalopatie

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou fluoruracilem hlášeny případy encefalopatií (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie, syndromu zadní reverzibilní encefalopatie [posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES], **Wernickeovy encefalopatie**). Znamky nebo symptomy encefalopatie zahrnují změny duševního stavu, zmatenost, dezorientaci, kóma nebo ataxii. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, přerušete léčbu a okamžitě vyšetřete hladinu amoniaku **a vitamínu B1** v séru. V případě zvýšených hladin amoniaku **nebo deficitu vitamínu B1** v séru zahajte **náležitou** léčbu, která sníží hladinu amoniaku. Hyperamonemická encefalopatie se často vyskytuje společně s laktátovou acidózou.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy metabolismu a výživy“ s frekvencí „není známo“ se mají přidat následující nežádoucí účinky:

- **Hypertriacylglycerolemie**
- **Deficit vitamínu B1**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ s frekvencí „není známo“ se mají přidat následující nežádoucí účinky:

- **Wernickeova encefalopatie**

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ s frekvencí „není známo“ se mají přidat následující nežádoucí účinky:

- **Enterokolitida**
- **Kolitida (včetně nekrotizující kolitidy)**

Do třídy orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ s frekvencí „není známo“ se mají přidat následující nežádoucí účinky:

- **Lokální reakce způsobená extravazací (bolest, otok, erytém)**

Příbalová informace

Aktualizace bodu 2 odpovídající aktualizacím v bodu 4.4 SmPC se nenavrhuje. Stávající informace týkající se encefalopatie a deficitu DPD jsou dostatečné.

• Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- **Vysoká hladina triacylglycerolů (druh tuku) v krvi**
- **Bolest, zarudnutí nebo otok v místě infuze během nebo krátce po podání injekce/infuze (může se vyskytnout v důsledku toho, že injekce není správně zavedena do žíly)**
- **Nedostatek vitamínu B1 a Wernickeova encefalopatie (poškození mozku způsobené nedostatkem vitamínu B1)**
- **Zánět tenkého a tlustého střeva způsobující bolest a průjem, což může vést k odumření tkáně střeva (kolitida, enterokolitida)**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. listopadu 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. ledna 2025