

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kapecitabinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z literatury, které ukazují, že zhoršená funkce ledvin je spojena se zvýšenými hladinami uracilu v krvi, což by mohlo vést k chybné diagnóze deficitu DPD a následně k poddávkování kapecitabinu, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících kapecitabin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kapecitabinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kapecitabin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny. Výbor CHMP 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

Varování je třeba doplnit takto:

Testování ke stanovení deficitu DPD

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

Zhoršená funkce ledvin může vést ke zvýšení hladin uracilu v krvi s rizikem nesprávné diagnózy deficitu DPD u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Kapecitabin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

[...]

Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou. 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 fluorpyrimidiny. 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 fluorpyrimidiny. **Hladiny uracilu v krvi mají být interpretovány s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod „Testování ke stanovení deficitu DPD“ výše).**