

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre 5-fluóruracil (i.v. použitie) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na údaje o hypertriglyceridémii, extravazácii, kolitíde, enterokolitíde, nedostatku vitamínu B1, Wernickeho encefalopatii a chybnéj diagnóze nedostatku dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD) dostupné z literatúry a spontánnych hlásení, vrátane v niektorých prípadoch možnej časovej súvislosti, pozitívneho dechallenge a/alebo re-challenge, a vzhľadom na presvedčivý mechanizmus účinku je výbor PRAC toho názoru, že príčinná súvislosť medzi 5-fluóruracilom (i.v. použitie) a hypertriglyceridémiou, extravazáciou, kolitídou, enterokolitídou, nedostatkom vitamínu B1, Wernickeho encefalopatiou a chybnou diagnózou nedostatku DPD je prinajmenšom primerane možná. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch, ktoré obsahujú 5-fluóruracil (na intravenózne použitie), sa majú príslušne upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre 5-fluóruracil (i.v. použitie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) 5-fluóruracil (i.v. použitie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má upraviť nasledovne:

Vyšetrenie nedostatku DPD

Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začatím liečby 5-fluóruracilom sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zväžiť príslušné klinické odporúčania.

Porucha funkcie obličiek môže viesť k zvýšenej hladine uracilu v krvi, čo vedie k zvýšenému riziku chybnéj diagnózy u pacientov s nedostatkom DPD so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek.

[...]

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD

Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD. Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínov. **Hladina uracilu v krvi sa má interpretovať opatrne u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri „Vyšetrenie nedostatku DPD“ vyššie).**

Encefalopatia

Prípady encefalopatií (vrátane hyperamonemickej encefalopatie, leukoencefalopatie, syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie [PRES], **Wernickeho encefalopatie**), ktoré súvisia s liečbou 5-fluóruracilom, boli hlásené z postmarketingových zdrojov. Prejavmi alebo príznakmi encefalopatie sú zmenený duševný stav, zmätenosť, dezorientácia, kóma alebo ataxia. Ak sa u pacienta vyskytne niektorý z týchto príznakov, ihneď ukončíte liečbu a skontrolujte sérové hladiny amoniaku **a vitamínu B1**. V prípade zvýšených sérových hladín amoniaku alebo **nedostatku vitamínu B1** začnite **vhodnú** liečbu ~~pre zníženie hladiny amoniaku~~. Spolu s laktátovou acidózou sa často vyskytuje hyperamonemická encefalopatia.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov (SOC) „Poruchy metabolizmu a výživy“ s frekvenciou „neznáme“ sa majú pridať nasledujúce nežiaduce účinky:

- **Hypertriglyceridémia**
- **Nedostatok vitamínu B1**

Do triedy orgánových systémov (SOC) „Poruchy nervového systému“ s frekvenciou „neznáme“ sa majú pridať nasledujúce nežiaduce účinky:

- **Wernickeho encefalopatia**

Do triedy orgánových systémov (SOC) „Poruchy gastrointestinálneho traktu“ s frekvenciou „neznáme“ sa majú pridať nasledujúce nežiaduce účinky:

- **Enterokolitída**
- **Kolitída (vrátane nekrotizujúcej kolitídy)**

Do triedy orgánových systémov (SOC) „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“ s frekvenciou „neznáme“ sa majú pridať nasledujúce nežiaduce účinky:

- **Lokálna reakcia spôsobená extravazáciou (bolesť, opuch, erytém)**

Písomná informácia pre používateľa

Aktualizácia časti 2 zodpovedajúca aktualizáciám v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nenavrhuje. Súčasné informácie o encefalopatii a nedostatku DPD sú dostatočné.

- **Časť 4. Možné vedľajšie účinky**

Neznáme: častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- **Vysoká hladina triglyceridov (druh tuku) v krvi**
- **Bolesť, začervenanie alebo opuch v mieste podania infúzie počas alebo krátko po injekcii/infúzii (môže byť v dôsledku nesprávneho napichnutia žily)**
- **Nedostatok vitamínu B1 a Wernickeho encefalopatia (poškodenie mozgu spôsobené nedostatkom vitamínu B1)**
- **Zápal v tenkom a hrubom čreve spôsobujúci bolesť a hnačku, čo môže viesť k odumretiu črevného tkaniva (kolitída, enterokolitída)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	3. novembra 2024
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. januára 2025