

Приложение III

Изменения в съответните точки на продуктова информация

Забележка:

Тези изменения в съответните точки на продуктова информация са резултат от арбитражната процедура.

Впоследствие продуктова информация може да бъде актуализирана от компетентните органи на държавата членка в сътрудничество с референтната държава членка, както е подходящо, в съответствие с процедурите, предвидени в глава 4 на раздел III от Директива 2001/83/ЕС.

Изменения в съответните точки на продуктова информация

[Съществуващата продуктова информация ще бъде изменена (чрез въвеждане, заместване или заличаване на текста, както е подходящо), за да се отразят съгласуваните текстове, дадени по-долу]

А – Лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (интравенозно приложение), капецитабин и тегафур:

Кратка характеристика на продукта

[Съществуващата информация относно дефицита на DPD в точки 4.3 и 4.4 трябва да бъде заменена от следното]

4.3 Противопоказания

[Тази точка трябва да включва следния текст]

Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[Трябва да се <добави> <коригира> предупреждение, както следва]

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD):

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на DPD са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на DPD, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълен дефицит на DPD

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълен дефицит на DPD са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с <ИМЕ НА ПРОДУКТА> (вж. точка 4.3).

Частичен дефицит на DPD

Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частичен дефицит на DPD са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Изследване за дефицит на DPD

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с [ИМЕ НА ПРОДУКТА], въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на изследване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Генотипно охарактеризиране на дефицита на DPD

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.

Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYD (включително варианти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат повишен риск от поява на тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1% за с.1679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-американски) или азиатски произход.

Фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPD

За фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPD се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml трябва да се счита показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта ≥ 150 ng/ml трябва да се счита показателно за пълен дефицит на DPD и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

[Следният текст трябва също да се въведе само при лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (интравенозно приложение)]

Терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ) на 5-флуороурацил

ТЛМ на 5-флуороурацил може да подобри клиничните резултати при пациенти, получаващи непрекъснати инфузии 5-флуороурацил, като намали токсичността и подобри ефикасността. АУС трябва да е между 20 и 30 mg x h/l.

Листовка

[Съществуващата информация относно дефицита на DPD трябва да бъде заменена от следното:]

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]

Не приемайте [ИМЕ НА ПРОДУКТА]:

- ако знаете, че при Вас има пълна липса на активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (пълен дефицит на ДПД).

Предупреждения и предпазни мерки

[Тази точка трябва да включва следния текст:]

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]

- ако знаете, че имате частичен дефицит на активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)
- ако имате член на семейството, който има частичен или пълн дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)

Дефицит на ДПД: дефицитът на ДПД е генетично заболяване, което обикновено не е свързано със здравословни проблеми, освен ако не получавате определени лекарства. Ако имате дефицит на ДПД и приемате [ИМЕ НА ПРОДУКТА], Вие сте изложени на повишен риск от тежки нежелани реакции (изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Препоръчва се да се изследвате за дефицит на ДПД преди да започнете лечение. Ако липсва активност на ензима, не трябва да приемате [ИМЕ НА ПРОДУКТА]. Ако имате намалена ензимна активност (частичен дефицит), Вашият лекар може да предпише намалена доза. Ако имате отрицателни резултати от изследването за дефицит на ДПД, все пак е възможно да възникнат тежки и животозастрашаващи нежелани реакции.

Точка 4. Възможни нежелани реакции

[При продукти, съдържащи капецитабин, трябва да се добави следният абзац:]

Ако се установят рано, тези нежелани реакции обикновено се подобряват в рамките на 2 до 3 дни след преустановяване на лечението. Ако обаче тези нежелани реакции не отшумяват, свържете се незабавно с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви каже да подновите лечението с по-ниска доза.

При продукти, различни от Xeloda, текстът трябва да се добави в списъка след „спрете незабавно приема на <име на продукта> ...”]

Ако по време на първия цикъл на лечение възникне тежък стоматит (афти в устата и/или гърлото), възпаление на лигавиците, диария, неутропения (повишен риск от инфекции) или

невротоксичност, може да имате дефицит на ДПД (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Б – Лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (5%) (кожно приложение)

Кратка характеристика на продукта

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[Съществуващата информация относно дефицит на ДПД в точка 4.4 трябва да бъде заменена от следното]

Вероятността от поява на значителна системна лекарствена токсичност чрез перкутанна абсорбция на флуороурацил е малка, когато [ИМЕ НА ПРОДУКТА] се прилага според одобрената кратка характеристика на продукта. Вероятността за това обаче е повишена, ако продуктът се прилага върху кожни повърхности с увредена бариерна функция (напр. порязвания), ако продуктът се прилага под оклузивна превръзка и/или при хора с дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД). ДПД е основен ензим, участващ в метаболизма и елиминирането на флуороурацил. При потвърдена или подозирана системна лекарствена токсичност може да се има предвид определяне на активността на ДПД. Има съобщения за повишена токсичност при пациенти с намалена активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа. В случай на подозирана системна лекарствена токсичност, лечението с [ИМЕ НА ПРОДУКТА] трябва да се спре.

Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]

Предупреждения и предпазни мерки

[Съществуващата информация във връзка с дефицита на ДПД трябва да бъде заменена от следното]

Трябва да говорите с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]

- ако знаете, че при Вас активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) е намалена или липсва (частичен или пълен дефицит на ДПД).

В – Лекарствени продукти, съдържащи 5-флуороурацил (0.5%) (кожно приложение)

Кратка характеристика на продукта

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[Съществуващата информация относно дефицита на ДПД в точка 4.4 трябва да бъде заменена от следното]

Ензимът дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) играе важна роля в разграждането на флуороурацил. Инхибирането, дефицитът или намалената активност на този ензим може да доведат до кумулиране на флуороурацил. Тъй като перкутанната абсорбция на флуороурацил е незначителна, когато [ИМЕ НА ПРОДУКТА] се прилага според одобрената кратка характеристика на продукта, не се очакват разлики в профила на безопасност на [ИМЕ НА ПРОДУКТА] при тази субпопулация и не е необходимо коригиране на дозата.

Листовка

Точка 2. **Какво трябва да знаете, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]**

Предупреждения и предпазни мерки

[Съществуващата информация във връзка с дефицита на ДПД трябва да бъде заменена от следното]

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]

- ако знаете, че при Вас липсва активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (пълен дефицит на ДПД)

Г – Лекарствени продукти, съдържащи флуцитозин

Кратка характеристика на продукта

[Съществуващата информация във връзка с дефицита на ДПД в точки 4.3 и 4.4 трябва да бъде заменена от следното]

Точка 4.3 Противопоказания

Известен пълн дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД).

Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД)

5-флуороурацил е метаболит на флуцитозин. ДПД е основен ензим, участващ в метаболизма и елиминирането на 5-флуороурацил. Поради това рискът от поява на тежка лекарствена токсичност е повишен, когато [ИМЕ НА ПРОДУКТА] се използва при хора с дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД).

При потвърдена или подозирана лекарствена токсичност може да се има предвид определяне на активността на ДПД. В случай, че се подозира лекарствена токсичност, трябва да се обмисли спиране на лечението с [ИМЕ НА ПРОДУКТА].

Листовка

Точка 2. **Какво трябва да знаете, преди да приемете [ИМЕ НА ПРОДУКТА]**

[Съществуващата информация във връзка с дефицита на ДПД трябва да бъде заменена от следното]

Не приемайте [ИМЕ НА ПРОДУКТА], ако знаете, че при Вас липсва активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (пълнен дефицит на ДПД).