

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Σημείωση:

Αυτές οι τροποποιήσεις στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας διαιτησίας.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορεί στη συνέχεια να ενημερωθούν από τις αρμόδιες αρχές του Κράτους Μέλους, σε συμφωνία με το Κράτος Μέλος αναφοράς, εάν είναι απαραίτητο, σύμφωνα με τις διαδικασίες που παρατίθενται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Τροποποιήσεις στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως αρμόζει) για να αντιπροσωπεύουν τη συμφωνηθείσα διατύπωση που παρέχεται παρακάτω]

A - Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χρήση), καπεσιταβίνη και τεγαφούρη:

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που αφορούν την έλλειψη της DPD στις παραγράφους 4.3 και 4.4 θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

4.3 Αντενδείξεις

[Αυτή η παράγραφος θα πρέπει να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση]

Γνωστή πλήρης έλλειψη διυδροपुरιμιδικής αφυδρογονάσης (DPD) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Θα πρέπει να <προστεθεί> <επικαιροποιηθεί> μια προειδοποίηση ως εξής]

Έλλειψη της αφυδρογονάσης της διυδροपुरιμιδικής (DPD):

Η δραστηριότητα της DPD αποτελεί τον παράγοντα περιορισμού του ρυθμού καταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνεπώς, οι ασθενείς με έλλειψη της DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με φθοριοपुरιμιδίνες, συμπεριλαμβανομένης για παράδειγμα στοματίτιδας, διάρροιας, φλεγμονής του βλεννογόνου, ουδετεροπενίας και νευροτοξικότητας.

Η τοξικότητα που σχετίζεται με την έλλειψη της DPD παρουσιάζεται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης.

Πλήρης έλλειψη DPD

Η πλήρης έλλειψη DPD είναι σπάνια (0,01-0,5% σε Καυκάσιους). Οι ασθενείς με πλήρη έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας και δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με το <ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ> (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μερική έλλειψη DPD

Η μερική έλλειψη DPD εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3-9% του Καυκάσιου πληθυσμού. Οι ασθενείς με μερική έλλειψη DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μειωμένης αρχικής δόσης για τον περιορισμό αυτής της τοξικότητας. Η έλλειψη της DPD θα πρέπει να θεωρείται μια παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε συνδυασμό με άλλα τυπικά μέτρα μείωσης της δόσης. Η μείωση της αρχικής δόσης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Απουσία σοβαρής τοξικότητας, οι επακόλουθες δόσεις είναι δυνατό να αυξηθούν με προσεκτική παρακολούθηση.

Εξέταση για έλλειψη DPD

Συνιστάται η φαινοτυπική και/ή η γονοτυπική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ], παρά τις αβεβαιότητες που αφορούν τις βέλτιστες μεθοδολογίες εξέτασης πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Γονοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Η εξέταση πριν από τη θεραπεία για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου της DPYD μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με έλλειψη της DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD c.1905+1G>A [επίσης γνωστή ως DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορούν να προκαλέσουν πλήρη απουσία ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βαριάς ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.

Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γενετικό τόπο της DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD.

Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές της DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο βαριάς τοξικότητας κατά τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου c.1905+1G>A στο γονίδιο της DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για την παραλλαγή c.2846A>T, 2,6-6,3% για την παραλλαγή c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για την παραλλαγή c.1679T>G.

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών της DPYD σε άλλους πληθυσμούς εκτός από τους Καυκάσιους είναι περιορισμένα. Επί του παρόντος, οι τέσσερις παραλλαγές της DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απύσες σε πληθυσμούς αφρικανικής (-αμερικανικής) ή ασιατικής προέλευσης.

Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της έλλειψης DPD

Για τον φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της έλλειψης DPD, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, πριν από τη θεραπεία, του ενδογενούς υποστρώματος της DPD ουρακίλης (U) στο πλάσμα.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρακίλης πριν από τη θεραπεία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που καθορίζουν την πλήρη ή μερική έλλειψη DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 16 ng/ml και < 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό μερικής έλλειψης DPD και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης. Επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 150 ng/ml θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό πλήρους έλλειψης DPD και συνδέεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας της φθοριοπυριμιδίνης.

[Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει επίσης να εισαχθεί σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (ενδοφλέβια χρήση) μόνο]

Παρακολούθηση των επιπέδων φαρμάκου (Therapeutic drug monitoring, TDM) της 5-φθοριοουρακίλης

Η TDM της 5-φθοριοουρακίλης μπορεί να βελτιώσει τις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν συνεχείς εγχύσεις 5-φθοριοουρακίλης, μέσω της μείωσης των τοξικοτήτων και της βελτίωσης της αποτελεσματικότητας. Το AUC θεωρείται ότι είναι μεταξύ 20 και 30 mg x h/L.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που αφορούν την έλλειψη της DPD θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο:]

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]

Μην πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]:

- σε περίπτωση που γνωρίζετε ότι δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης έλλειψη DPD).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[αυτή η παράγραφος θα πρέπει να περιλαμβάνει την παρακάτω διατύπωση:]

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] εάν έχετε:

- μερική έλλειψη δραστηριότητας του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)
- κάποιο μέλος της οικογένειας με μερική ή πλήρη έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)

Έλλειψη της DPD: Η έλλειψη της DPD είναι μια γενετική πάθηση που δεν σχετίζεται συνήθως με προβλήματα υγείας, εκτός εάν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα. Εάν έχετε έλλειψη της DPD και παίρνετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ], διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής (αναφέρονται στην παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται η εξέτασή σας για έλλειψη της DPD πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου, δεν θα πρέπει να πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]. Εάν έχετε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου (μερική έλλειψη), ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μειωμένη δόση. Εάν έχετε αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων για έλλειψη DPD, εξακολουθεί να είναι δυνατό να παρουσιαστούν βαριάς μορφής και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Για προϊόντα που περιέχουν καπεσιταβίνη, να προστεθεί κάτω από την παρακάτω παράγραφο:]

Εάν γίνουν αντιληπτές νωρίς, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βελτιώνονται συνήθως εντός 2 έως 3 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνεχιστούν, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει οδηγίες να ξεκινήσετε ξανά τη θεραπεία σε χαμηλότερη δόση.

Για προϊόντα που δεν ευθυγραμμίζονται με το Xeloda, η δήλωση θα πρέπει να προστεθεί στον κατάλογο μετά το «σταματήστε να παίρνετε το <όνομα προϊόντος> αμέσως...]

Εάν παρουσιαστεί βαριάς μορφής στοματίτιδα (έλκη στο στόμα ή/και στον φάρυγγα), φλεγμονή του βλεννογόνου, διάρροια, ουδετεροπενία (αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων) ή νευροτοξικότητα κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας, μπορεί να εμπλέκεται κάποια έλλειψη της DPD (ανατρέξτε στην παράγραφο 2: Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

B - Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (5%) (δερματική χρήση)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που αφορούν την έλλειψη της DPD στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Είναι απίθανη η πρόκληση σημαντικής συστηματικής τοξικότητας από το φάρμακο μέσω της διαδερμικής απορρόφησης φθοριοουρακίλης, όταν το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] χορηγείται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συνταγογράφησης. Ωστόσο, η πιθανότητα αυτή είναι αυξημένη εάν το προϊόν χρησιμοποιηθεί σε περιοχές του δέρματος στις οποίες ο δερματικός φραγμός έχει διαταραχθεί (π.χ. κοψίματα), εάν το προϊόν εφαρμοστεί κάτω από ένα αποφρακτικό επίθεμα ή/και σε άτομα με έλλειψη της αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD). Η DPD είναι ένα βασικό ένζυμο που συμμετέχει στον μεταβολισμό και την αποβολή της φθοριοουρακίλης. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού της δραστηριότητας της DPD όταν επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται συστηματική τοξικότητα από το φάρμακο. Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένης τοξικότητας σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης συστηματικής τοξικότητας από το φάρμακο, η θεραπεία με [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] θα πρέπει να διακόπτεται.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που σχετίζονται με την έλλειψη της DPD θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]

- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη ή καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (μερική ή πλήρης έλλειψη DPD).

Γ - Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν 5-φθοριοουρακίλη (0,5%) (δερματική χρήση)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που αφορούν την έλλειψη της DPD στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Το ένζυμο αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάσπαση της φθοριοουρακίλης. Η αναστολή, η έλλειψη ή η μειωμένη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση της φθοριοουρακίλης. Ωστόσο, καθώς η διαδερμική απορρόφηση της φθοριοουρακίλης είναι αμελητέα όταν το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] χορηγείται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συνταγογράφησης, δεν αναμένεται καμία διαφορά στο προφίλ ασφάλειας του [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] σε αυτόν τον υποπληθυσμό και δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που σχετίζονται με την έλλειψη της DPD θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]

- εάν γνωρίζετε ότι δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης έλλειψη DPD)

Δ - Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουκυτοσίνη

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που σχετίζονται με την έλλειψη της DPD στις παραγράφους 4.3 και 4.4 θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή πλήρης έλλειψη αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD).

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)

Η 5-φθοριοουρακίλη είναι μεταβολίτης της φλουκυτοσίνης. Η DPD είναι ένα βασικό ένζυμο που συμμετέχει στον μεταβολισμό και την αποβολή της 5-φθοριοουρακίλης. Συνεπώς, ο κίνδυνος τοξικότητας βαριάς μορφής από το φάρμακο είναι αυξημένος όταν το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] χρησιμοποιείται σε άτομα με έλλειψη της αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD).

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού της δραστηριότητας της DPD όταν επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται τοξικότητα από το φάρμακο. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης τοξικότητας από το φάρμακο, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ].

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ]

[Οι υπάρχουσες πληροφορίες που σχετίζονται με την έλλειψη της DPD θα πρέπει να αντικατασταθούν από το εξής κείμενο]

Μην πάρετε το [ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ] εάν γνωρίζετε ότι δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διϋδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης έλλειψη DPD).