

Příloha III

Změny v odpovídajících bodech v informacích o přípravku

Poznámka:

Tyto změny v odpovídajících bodech v informacích o přípravku jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány příslušnými orgány v členských státech ve spojení s referenčním členským státem v souladu s postupy podle hlavy III kapitoly 4 směrnice 2001/83/ES.

Změny v odpovídajících bodech v informacích o přípravku

[Stávající informace o přípravku mají být upraveny (podle potřeby vložení, nahrazení nebo odstranění textu), aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže]

A – Léčivé přípravky obsahující fluoruracil (intravenózní podání), kapecitabin a tegafur:

Souhrn údajů o přípravku

[Stávající informace týkající se deficitu DPD v bodech 4.3 a 4.4 má být nahrazena následujícím]

4.3 Kontraindikace

[Tento bod má zahrnovat následující znění]

Známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Upozornění má být <přidáno> <upraveno> následovně]

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD):

Aktivita DPD je limitující pro rychlost katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni zvýšenému riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01 – 0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem <NÁZEV PŘÍPRAVKU> léčeni (viz bod 4.3).

Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3 – 9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni zvýšenému riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parametr, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následné dávky zvýšit.

Testování ke stanovení deficitu DPD

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

Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD.

Úplnou absenci nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T

a c.1236G>A/HapB3. Se zvýšeným rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají zvýšené riziko závažné toxicity při léčbě fluorpyrimidiny.

Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %.

Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

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.

[Následující znění má být také zavedeno pouze u léčivých přípravků obsahujících fluoruracil (intravenózní podání)]

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu může zlepšit klinické výsledky pacientů při podávání kontinuálních infuzí fluoruracilu omezením toxicity a zvýšením účinnosti. Předpokládaná plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) je mezi 20 a 30 mg \times h/l.

Příbalová informace

[Stávající informace týkající se deficitu DPD má být nahrazena následujícím:]

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU]

<užívat> <používat>

<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU]:

- jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD).

Upozornění a opatření

[tento bod má zahrnovat následující znění:]

Před <užitím> <podáním> přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže víte, že máte částečný deficit aktivity enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
- jestliže se u někoho z Vaší rodiny vyskytuje částečný nebo úplný deficit enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)

Deficit DPD: Deficit DPD je genetický stav, který obvykle není doprovázen zdravotními potížemi, pokud neužíváte určité léky. Pokud máte deficit DPD a <užíváte> <používáte> přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU], jste vystaven(a) zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků (uvedených v bodě 4 Možné nežádoucí účinky). Před zahájením léčby se doporučuje provést vyšetření na deficit DPD. Při nulové aktivitě enzymu nesmíte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] <užívat> <používat>. Při snížené aktivitě enzymu (částečný deficit) Vám lékař může předepsat nižší dávku. K výskytu závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků ale může dojít i při negativním výsledku vyšetření na deficit DPD.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

[U přípravků obsahujících kapecitabin se má přidat pod následující odstavec:

Pokud jsou tyto nežádoucí účinky zachyceny včas, obvykle dojde k jejich zlepšení během 2-3 dnů po ukončení léčby. Pokud však tyto nežádoucí účinky přetrvávají, vyhledejte neprodleně svého lékaře. Lékař Vám možná pro další léčbu dávku přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] sníží.

U přípravků neodpovídajících přípravku Xeloda má být věta přidána k seznamu za "přestaňte užívat <název přípravku> okamžitě...]

Deficit DPD se může podílet na rozvoji těžké stomatitidy (boláky v ústech a/nebo krku), zánětu sliznic, průjmu, neutropenie (zvýšené riziko infekcí) nebo neurotoxicity v průběhu prvního léčebného cyklu (viz bod 2 Upozornění a opatření).

B – Léčivé přípravky obsahující fluoruracil (5%) (kožní podání)

Souhrn údajů o přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Stávající informace týkající se deficitu DPD v bodě 4.4 má být nahrazena následujícím]

Při podání přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] podle schválených informací pro předepisování není významná systémová léková toxicita prostřednictvím percutánní absorpce fluoruracilu pravděpodobná. Pravděpodobnost je ale vyšší při použití přípravku na plochy kůže s poškozenou ochrannou bariérovou funkcí (např. na pořezanou kůži), při použití přípravku pod okluzivním krytím a/nebo u pacientů s deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD). DPD je enzym, který hraje důležitou úlohu při metabolismu a eliminaci fluoruracilu. Při průkazu systémové lékové toxicity či podezření na ni lze zvážit stanovení aktivity DPD. U pacientů se sníženou aktivitou enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy byly hlášeny případy zvýšené toxicity. Při podezření na systémovou lékovou toxicitu je třeba léčbu přípravkem [NÁZEV PŘÍPRAVKU] ukončit.

Příbalová informace

Bod 2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] používat**

Upozornění a opatření

[Stávající informace týkající se deficitu DPD má být nahrazena následujícím]

Před použitím přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže víte, že máte sníženou nebo nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (částečný nebo úplný deficit DPD).

C - Léčivé přípravky obsahující fluoruracil (0,5%) (kožní podání)

Souhrn údajů o přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Stávající informace týkající se deficitu DPD v bodě 4.4 má být nahrazena následujícím]

Enzym dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD) hraje důležitou úlohu při štěpení fluoruracilu. Inhibice, deficit nebo snížená aktivita tohoto enzymu mohou vést k hromadění fluoruracilu. Při podávání přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] podle schválených informací pro předepisování je ale percutánní absorpce fluoruracilu zanedbatelná, a proto se u této subpopulace nepředpokládají žádné rozdíly v bezpečnostním profilu přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] a nejsou třeba žádné úpravy dávkování.

Příbalová informace

Bod 2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] používat**

Upozornění a opatření

[Stávající informace týkající se deficitu DPD má být nahrazena následujícím]

Před použitím přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD).

D - Léčivé přípravky obsahující flucytosin

Souhrn údajů o přípravku

[Stávající informace týkající se deficitu DPD v bodech 4.3 a 4.4 má být nahrazena následujícím]

Bod 4.3 Kontraindikace

Známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Deficit enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)

Fluoruracil je metabolitem flucytosinu. DPD je enzym, který hraje klíčovou úlohu při metabolismu a eliminaci fluoruracilu. Při použití přípravku [NÁZEV PŘÍPRAVKU] u pacientů s deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) je proto zvýšené riziko závažné lékové toxicity.

Při průkazu lékové toxicity či podezření na ni lze zvážit stanovení aktivity DPD. Při podezření na lékovou toxicitu je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem [NÁZEV PŘÍPRAVKU].

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] <užívat> <používat>

[Stávající informace týkající se deficitu DPD má být nahrazena následujícím]

<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU], jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD).