

Bilag III

Ændringer til relevante afsnit i produktinformationen

Bemærk:

Disse ændringer til relevante afsnit i produktinformation er et resultat af referral-proceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres efter behov af medlemsstaternes kompetente myndigheder i samarbejde med referencemedlemsstaten i henhold til de procedurer, der er fastsat i direktiv 2001/83/EF afsnit III kapitel 4.

Ændringer til relevante afsnit af produktinformationen

[Den eksisterende produktinformation skal ændres (der skal indsættes, erstattes eller slettes tekst, hvor det er relevant), så den reflekterer den godkendte formulering som angivet nedenfor

A - Lægemidler indeholdende 5-fluoruracil (intravenøs anvendelse), capecitabin og tegafur:

Produktresumé

[Den eksisterende information om DPD-mangel i afsnit 4.3 og 4.4 bør erstattes af følgende]

4.3 Kontraindikationer

[dette afsnit skal omfatte følgende formulering]

Kendt fuldstændig dihydropyrimidindehydrogenase- (DPD-) mangel (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[En advarsel skal <tilføjes> <revideres> som følger]

Dihydropyrimidindehydrogenase- (DPD-) mangel:

DPD-aktiviteten er hastighedsbestemmende i katabolismen af 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Patienter med DPD-mangel har derfor en øget risiko for fluoropyrimidinrelateret toksicitet, herunder f.eks. stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet.

Toksicitet relateret til DPD-mangel forekommer sædvanligvis under den første behandlingsserie eller efter dosisøgning.

Fuldstændig DPD-mangel

Fuldstændig DPD-mangel er sjælden (0,01-0,5 % af kaukasiere). Patienter med fuldstændig DPD-mangel har høj risiko for livstruende eller dødelig toksicitet, og disse patienter må ikke behandles med [særnavn] (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel

Delvis DPD-mangel vurderes at påvirke 3-9 % af den kaukasiske befolkning. Patienter med delvis DPD-mangel har en øget risiko for svær eller potentielt livstruende toksicitet. En reduceret startdosis bør overvejes for at begrænse denne toksicitet. DPD-mangel skal betragtes som en parameter, der skal tages højde for i forbindelse med andre rutinemæssige foranstaltninger til dosisreduktion. Initial dosisreduktion kan påvirke effekten af behandlingen. Hvis der ikke ses alvorlig toksicitet, kan efterfølgende doser forøges med omhyggelig monitorering.

Testning for DPD-mangel

Testning af fænotype og/eller genotype inden initiering af behandling med [særnavn] anbefales, på trods af usikkerheder omkring optimale testmetoder før behandling. Der skal tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.

Genotypisk karakterisering af DPD-mangel

Testning før behandling for sjældne mutationer af DPYD genet kan identificere patienter med DPD-mangel.

De fire varianter af DPYD c.1905+1G>A [også betegnet som DPYD*2A], C.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 kan forårsage fuldstændigt fravær eller reduktion af DPD enzymaktivitet. Andre sjældne varianter kan også være forbundet med en øget risiko for svær eller livstruende toksicitet.

Visse homozygote og sammensatte heterozygote mutationer i DPYD-genlocuset (f.eks. kombinationer af de fire varianter med mindst én allel af c.1905+1G>A or c.1679T>G) er kendt for at forårsage fuldstændig eller næsten fuldstændig mangel på DPD enzymaktivitet.

Patienter med visse heterozygote DPYD varianter (inklusive c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 varianter) har en øget risiko for svær toksicitet ved behandling med fluorpyrimidiner.

Frekvensen af den heterozygote c.1905+1G>A genotype i DPYD genet hos kaukasiske patienter er omkring 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6 – 6,3 % for c.1236G>A/HapB3 varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Der er begrænsede data for frekvensen af de fire DPYD varianter i andre populationer end den kaukasiske. På nuværende tidspunkt betragtes de fire DPYD varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) som stort set fraværende i populationer af afrikansk (-amerikansk) eller asiatisk oprindelse.

Fænotypisk karakterisering af DPD-mangel

Ved fænotypisk karakterisering af DPD-mangel anbefales måling af præterapeutisk blodniveauer af det endogene DPD-substrat uracil (U) i plasma.

Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling er forbundet med en øget risiko for toksicitet. På trods af usikkerheder omkring uracil-grænseværdier, der definerer fuldstændig og delvis DPD-mangel, skal et uracil-niveau i blodet > 16 ng/ml og < 150 ng/ml betragtes som indikativ for delvis DPD-mangel og forbindes med øget risiko for fluorpyrimidintoksicitet. Et uracil-niveau i blodet > 150 ng/ml skal betragtes som indikativ for fuldstændig DPD-mangel og forbindes med en risiko for livstruende eller dødelig fluorpyrimidintoksicitet.

[Følgende formulering bør også introduceres kun for lægemidler indeholdende 5-fluorouracil (kun intravenøs anvendelse)]

Terapeutisk lægemiddelmonitorering for 5-Fluorouracil

Terapeutisk lægemiddelmonitorering for 5-fluorouracil kan forbedre kliniske resultater hos patienter, der får kontinuerlige 5-fluorouracil-infusioner ved at reducere toksiciteter og forbedre effekten. AUC antages at være mellem 20 og 30 mg x t/l.

Indlægsseddel

[Den eksisterende oplysning om DPD-mangel bør erstattes af følgende:]

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [særnavn]

Tag ikke [særnavn]:

- hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel),

Advarsler og forsigtighedsregler

[dette afsnit skal omfatte følgende formulering:]

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [særnavn]

- hvis du ved, at du har delvis mangel på aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD).
- hvis du har et familiemedlem der har delvis eller fuldstændig mangel på enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)

DPD-mangel: DPD-mangel er en genetisk tilstand der almindeligvis ikke er forbundet med helbredsproblemer, medmindre man får bestemte lægemidler. Hvis du har DPD-mangel og tager [særnavn], har du en øget risiko for alvorlige bivirkninger (anført i punkt 4 Bivirkninger). Det anbefales at blive testet for DPD-mangel, inden behandlingen påbegyndes. Hvis du ikke har nogen aktivitet af enzymet, må du ikke tage [særnavn]. Hvis du har reduceret enzymaktivitet (delvis mangel) kan din læge ordinere en reduceret dosis. Hvis du er testet negativ for DPD-mangel, kan alvorlige og livstruende bivirkninger stadig forekomme.

4. Bivirkninger

[for produkter der indeholder capecitabin, skal teksten tilføjes under følgende afsnit:]

Hvis disse bivirkninger opdages hurtigt, vil de normalt bedres i løbet af 2 til 3 dage efter, at behandlingen er stoppet. Hvis disse bivirkninger alligevel fortsætter, skal du straks kontakte lægen. Lægen vil måske bede dig om at begynde behandlingen igen med en lavere dosis.

For produkter, der ikke er på linje med [særnavn], skal udsagnet føjes til listen efter "stop med at tage [særnavn] med det samme...]

Hvis alvorlig stomatitis (sår i munden og/eller halsen), slimhindeinflammation, diarré, neutropeni (øget risiko for infektion) eller neurotoksicitet forekommer under første behandlingsserie, kan en DPD-mangel være involveret (se punkt 2: Advarsler og forsigtighedsregler).

B – Lægemidler indeholdende 5-fluorouracil (5%) (kutan anvendelse)

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Den eksisterende information om DPD-mangel i pkt. 4.4 bør erstattes af følgende]

Signifikant systemisk lægemiddeltoksicitet er usandsynlig via perkutan absorption af fluoruracil, når [særnavn] administreres, i henhold til den godkendte produktinformation. Dog øges sandsynligheden for dette, hvis produktet bruges på hudområder, hvor barrierefunktionen er nedsat (f.eks. sår), hvis produktet påføres under en okklusionsbandage, og/eller hos personer med dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) mangel. DPD er et nøgleenzym, der er involveret i metabolisme og elimination af fluoruracil. Bestemmelse af DPD-aktivitet kan overvejes, når systemisk lægemiddeltoksicitet bekræftes eller mistænkes. Der er rapporteret om øget toksicitet hos patienter, der har nedsat aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase. I tilfælde af mistanke om systemisk lægemiddeltoksicitet skal behandlingen med [særnavn] stoppes.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [særnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

[De eksisterende oplysninger relateret til DPD-mangel bør erstattes med følgende]

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [særnavn]

- hvis du ved, at du har reduceret eller ingen aktivitet af enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) (delvis eller fuldstændig DPD-mangel)

C – Lægemidler indeholdende 5-fluorouracil (0.5%) (kutan anvendelse)

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[Den eksisterende information om DPD-mangel i pkt. 4.4 bør erstattes af følgende]

Enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) spiller en vigtig rolle i nedbrydningen af fluorouracil. Hæmning, mangel eller mindsket aktivitet af dette enzym kan resultere i ophobning af fluorouracil. Da perkutan absorption af fluorouracil er ubetydelig, når [særnavn] administreres i henhold til den godkendte produktinformation, forventes der imidlertid ingen forskelle i sikkerhedsprofilen for [særnavn] i denne underpopulation og dosisjusteringer anses ikke for nødvendige.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [særnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

[Den eksisterende information relateret til DPD-mangel bør erstattes med følgende]

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [særnavn]

- hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel)

D – Lægemidler indeholdende Flucytosin

Produktresumé

[Den eksisterende information om DPD-mangel i pkt. 4.3 og 4.4 bør erstattes af følgende]

Pkt. 4.3 Kontraindikationer

Kendt fuldstændig dihydropyrimidin dehydrogenase- (DPD-) mangel

Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzymmangel

5-Fluorouracil er en metabolit af flucytosin. DPD er et nøgleenzym, der er involveret i metabolismen og eliminationen af 5-fluorouracil. Derfor øges risikoen for alvorlig lægemiddeltoksicitet, når [særnavn] bruges til personer med mangel på DPD.

Bestemmelse af DPD-aktivitet kan overvejes, hvor lægemiddeltoksicitet bekræftes eller mistænkes. I tilfælde af mistanke om lægemiddeltoksicitet, bør det overvejes at stoppe behandlingen med [særnavn].

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [særnavn]

[Den eksisterende information om DPD-mangel bør erstattes af følgende]

Tag ikke [særnavn] hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel).