

### **III pielikums**

#### **Grozījumi zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos**

*Piezīme.*

Šie grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos ir pārvērtēšanas procedūras iznākums.

Informāciju par zālēm dalībvalsts kompetentās iestādes pēc tam var attiecīgi atjaunināt, sadarbojoties ar atsauces dalībvalsti, saskaņā ar procedūrām, kas noteiktas Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā.

## Grozījumi zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos

[Esošā informācija par zālēm jāgroza (attiecīgi tekstu ievietojot, nomainot vai dzēšot), lai atspoguļotu saskaņoto formulējumu, kā norādīts tālāk]

### **A – 5-fluoruracilu (intravenozai lietošanai), kapecitabīnu un tegafūru saturošas zāles:**

#### **Zāļu apraksts**

[Esošā informācija par DPD deficītu 4.3. un 4.4. apakšpunktā jāaizstāj ar šādu]

#### **4.3. Kontrindikācijas**

[Šajā apakšpunktā jāiekļauj šāds formulējums]

Zināms dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) pilnīgs deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

[Brīdinājums ir <jāpievieno> <jāizlabo> šādi]

##### **Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts**

DPD aktivitāte ierobežo 5-fluoruracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītais toksicitātes risks, tai skaitā, piemēram, stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neirotoksicitātes risks.

Ar DPD deficītu saistīta toksicitāte parasti rodas pirmajā ārstēšanas ciklā vai pēc devas palielināšanas.

##### Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir sastopams reti (0,01–0,5% eiropiešu). Pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes attīstības risks, un viņus nedrīkst ārstēt ar <ZĀĻU NOSAUKUMS> (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Daļējs DPD deficīts

Aprēķināts, ka daļējs DPD deficīts skar 3–9% eiropiešu rases populācijas. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un potenciāli dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risks. Lai šo toksicitāti ierobežotu, jāapsver samazināta sākuma deva. DPD deficīts jāuzskata par rādītāju, kas jāņem vērā kopā ar citiem devas samazināšanas standarta pasākumiem. Sākuma devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, turpmākās devas var palielināt, rūpīgi kontrolējot.

##### DPD deficīta testēšana

Lai gan optimāla testēšanas metodika pirms ārstēšanas ir neskaidra, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [ZĀĻU NOSAUKUMS] ir ieteicama fenotipa un/vai genotipa testēšana. Ir jāņem vērā piemērojamās klīniskās vadlīnijas.

##### DPD deficīta genotipiskais raksturojums

Retu DPYD gēna mutāciju testēšana pirms ārstēšanas, var noteikt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti c.1905+1G>A [zināms arī kā DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 var izraisīt DPD enzimatiskās aktivitātes pilnīgu trūkumu vai samazināšanos. Citi retie varianti arī var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risku.

Zināms, ka dažas homozigotas un saliktas heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četru variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) izraisa pilnīgu vai gandrīz pilnīgu enzīma DPD aktivitātes trūkumu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotas DPYD variantiem (tai skaitā c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantu) ir paaugstināts smagas toksicitātes attīstības risks, ja viņus ārstē ar fluorpirimidīniem.

Eiropiešu rases pacientiem heterozigotas c.1905+1G>A genotipa DPYD gēnā biežums ir aptuveni 1 %, c.2846A>T ir 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variants ir 2,6–6,3 % un c.1679T>G ir no 0,07 līdz 0,1 %.

Dati par četru DPYD variantu biežumu citām rasēm, kas nav eiropieši, ir ierobežoti. Pašlaik tiek uzskatīts, ka četru DPYD variantu (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) afrikāņu (afroamerikāņu) vai aziātu izcelsmes rasēm faktiski nav.

#### DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

Lai noteiktu DPD deficīta fenotipisko raksturojumu, pirms terapijas ieteicams izmērīt endogēnā DPD substrāta uracila (U) līmeni asinīs plazmā.

Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes attīstības risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila robežvērtībām, kas definē pilnīgu un daļēju DPD deficītu, ir neskaidrības, jāuzskata, ka uracila līmenis asinīs  $\geq 16$  ng/ml un  $< 150$  ng/ml norāda uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Uracila līmenis asinīs  $\geq 150$  ng/ml jāuzskata par norādi uz pilnīgu DPD deficītu, un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku.

*[Šāds formulējums arī jāiekļauj tikai 5-fluoruracilu saturošām zālēm (intravenozai lietošanai)]*

#### 5-fluoruracila zāļu terapeitiskā kontrole (Therapeutic drug monitoring – TDM)

Klīnisko iznākumu pacientiem, kuri ilgstoši saņem 5-fluoruracila infūzijas, var uzlabot 5-fluoruracila TDM, samazinot toksicitāti un uzlabojot efektivitāti. Uzkata, ka AUC ir jābūt no 20 līdz 30 mg x h/l.

### **Lietošanas instrukcija**

*[Esošā informācija par DPD deficītu jāaizstāj ar šādu:]*

#### **2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas**

Nelietojiet [ZĀĻU NOSAUKUMS] šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[šajā punktā jāiekļauj šāds formulējums]*

Pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs zināt, ka Jums ir enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes daļējs deficīts;
- ja Jums ir ģimenes loceklis, kuram ir enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) daļējs vai pilnīgs deficīts.

DPD deficīts: DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības problēmām, ja vien Jūs nelietojat noteiktas zāles. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat [ZĀĻU NOSAUKUMS], Jums ir paaugstināts smagu blakusparādību attīstības risks (uzskaitītas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības"). Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ieteicama DPD deficīta testēšana. Ja Jums nav enzīma aktivitātes, Jūs nedrīkstat lietot [ZĀĻU NOSAUKUMS]. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējs deficīts), ārsts var izrakstīt samazinātu devu. Ja Jums ir negatīvi DPD deficīta testa rezultāti, joprojām var rasties smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības.

#### **4. punkts. Iespējamās blakusparādības**

*[Kapecitabīnu saturošām zālēm jāpievieno šāda rindkopa:*

*Ja blakusparādības atklāj agri, tad tās parasti uzlabojas 2–3 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Taču, ja šīs blakusparādības saglabājas, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var norādīt Jums atsākt ārstēšanu ar mazāku devu.*

*Zālēm, kas nav saskaņotas ar Xeloda, formulējums ir jāpievieno sarakstam pēc vārdiem "nekavējoties pārtrauciet lietot <zāļu nosaukums>"...]*

Ja ārstēšanas pirmajā ciklā rodas smags stomatīts (čūlas mutē un/vai rīklē), gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija (paaugstināts infekciju risks) vai neirotoksicitāte, iespējama saistība ar DPD deficītu (skatīt 2. punktā: "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

## **B –5-fluoruracilu (5%) saturošas zāles (lietošanai uz ādas)**

### **Zāļu apraksts**

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Esošā informācija par DPD deficītu 4.4. apakšpunktā jāaizstāj ar šādu]*

Ja [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietotas atbilstoši apstiprinātajai zāļu parakstīšanas informācijai, nozīmīga sistēmiska zāļu toksicitāte, fluoruracilam uzsūcoties caur ādu, visticamāk, neradīsies. Tomēr varbūtība palielinās, ja zāles lieto ādas zonās, kur ir bojāta barjeras funkcija (piemēram, grieztas brūces), ja zāles lieto zem nospiedoša pārsēja un/vai cilvēkiem ar dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu. DPD ir galvenais enzīms, kas iesaistīts fluoruracila metabolismā un eliminācijā. Ja ir apstiprināta zāļu sistēmiska toksicitāte vai ir aizdomas par to, var apsvērt DPD aktivitātes noteikšanu. Ir ziņojumi par paaugstinātu toksicitāti pacientiem, kuriem ir samazināta enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes aktivitāte. Ja ir aizdomas par zāļu sistēmisku toksicitāti, ārstēšana ar [ZĀĻU NOSAUKUMS] jāpārtrauc.

### **Lietošanas instrukcija**

#### **2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas**

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Esošā informācija par DPD deficītu jāaizstāj ar šo]*

Pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs zināt, ka Jums ir samazināta enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitāte vai tās nav (ir daļējs vai pilnīgs DPD deficīts).

## **C –5-fluoruracilu (0,5%) saturošas zāles (lietošanai uz ādas)**

### **Zāļu apraksts**

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Esošā informācija par DPD deficītu 4.4. apakšpunktā jāaizstāj ar šādu]*

Enzīmam dihidropirimidīna dehidrogenāzei (DPD) ir svarīga loma fluoruracila šķelšanā. Šā enzīma inhibīcija, deficīts vai samazināta aktivitāte var izraisīt fluoruracila uzkrāšanos. Tomēr, tā kā fluoruracila uzsūkšanās caur ādu ir nenozīmīga, ja [ZĀĻU NOSAUKUMS] lieto atbilstoši apstiprinātajai zāļu parakstīšanas informācijai, šajā apakšgrupā nav sagaidāmas [ZĀĻU NOSAUKUMS] drošuma profila atšķirības, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

### **Lietošanas instrukcija**

2. punkts. **Kas Jums jāzina pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas**

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Esošā informācija par DPD deficītu jāaizstāj ar šo]*

Pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts).

## **D – flucitozīnu saturošas zāles**

### **Zāļu apraksts**

*[Esošā informācija par DPD deficītu 4.3. un 4.4. apakšpunktā ir jāaizstāj ar šādu]*

#### **4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas**

Zināms dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) pilnīgs deficīts.

#### **4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### **Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) enzīma deficīts**

5-fluoruracils ir flucitozīna metabolīts. DPD ir galvenais enzīms, kas iesaistīts 5-fluoruracila metabolismā un eliminācijā. Tādēļ smagas zāļu toksicitātes attīstības risks ir paaugstināts, ja [ZĀĻU NOSAUKUMS] lieto cilvēkiem ar dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu.

Ja ir apstiprināta zāļu toksicitāte vai ir aizdomas par to, var apsvērt DPD aktivitātes noteikšanu. Ja ir aizdomas par zāļu toksicitāti, jāapsver ārstēšanas ar [ZĀĻU NOSAUKUMS] pārtraukšana.

### **Lietošanas instrukcija**

**2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [ZĀĻU NOSAUKUMS] lietošanas**

*[Esošā informācija par DPD deficītu jāaizstāj ar šo]*

Nelietojiet [ZĀĻU NOSAUKUMS], ja zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts).