

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Poznámka:

Tieto zmeny v príslušných častiach informácií o lieku sú výsledkom arbitrážneho konania („referral“).

Príslušné orgány členských štátov môžu podľa potreby následne aktualizovať informácie o lieku v spolupráci s referenčným členským štátom, a to v súlade s postupmi stanovenými v Kapitole 4 Hlavy III smernice 2001/83/ES.

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

[V prípade všetkých liekov uvedených v Prílohe I sa majú existujúce informácie o lieku upraviť (vložené, nahradenie alebo odstránenie textu podľa potreby) tak, aby odrážali odsúhlasené znenie uvedené nižšie.]

A -Lieky obsahujúce 5-fluóruracil (na intravenózne použitie), kapecitabín a tegafur:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD v častiach 4.3 a 4.4 sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

4.3 Kontraindikácie

[Táto časť má zahŕňať nasledujúce znenie]

Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[Upozornenie má byť <pridané> <upravené> nasledovne]

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD):

Aktivita DPD obmedzuje rýchlosť katabolizmu 5-fluóruracilu (pozri časť 5.2). U pacientov s nedostatkom DPD preto existuje zvýšené riziko toxicity súvisiacej s fluórpyrimidínmi vrátane stomatitídy, hnačky, zápalu slizníc, neutropénie a neurotoxicity.

Toxicita súvisiaca s nedostatkom DPD zvyčajne nastáva počas prvého cyklu liečby alebo po zvýšení dávky.

Úplný nedostatok DPD

Úplný nedostatok DPD je zriedkavý (postihuje 0,01 – 0,5 % populácie belochov). Pacienti s úplným nedostatkom DPD sú vystavení vysokému riziku život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity a nesmú byť liečení <NÁZOV LIEKU> (pozri časť 4.3).

Čiastočný nedostatok DPD

Odhaduje sa, že čiastočný nedostatok DPD postihuje 3 – 9 % populácie belochov. Pacienti s čiastočným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Pre zníženie tejto toxicity sa má zvážiť zníženie začiatkovej dávky. Nedostatok DPD sa má považovať za parameter, ktorý sa má zohľadniť spolu s inými bežnými opatreniami na zníženie dávky. Zníženie začiatkovej dávky môže mať vplyv na účinnosť liečby. Ak sa závažná toxicita nevyskytla, nasledujúce dávky môžu byť zvýšené pri pozornom sledovaní.

Vyšetrenie nedostatku DPD

Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začatím liečby <NÁZOV LIEKU> sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zväziť príslušné klinické odporúčania.

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD

Vyšetrenie prítomnosti zriedkavých mutácií génu DPYD pred liečbou môže identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD, konkrétne c.1905+1G>A [tiež známe ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplný nedostatok alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. So zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity môžu súvisieť aj iné zriedkavé varianty.

Je známe, že niektoré homozygotné a kombinované heterozygotné mutácie v lokuse génu DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s najmenej jednou alelou c.1905+1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluórpyrimidínmi.

Frekvencia výskytu heterozygotného genotypu c.1905+1G>A v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %; 1,1 % pre variant c.2846A>T; 2,6 – 6,3 % pre variant c.1236G>A/HapB3 a 0,07 – 0,1 % pre variant c.1679T>G.

Údaje o frekvencii výskytu štyroch variantov DPYD v iných populáciách ako v populácii bielej rasy sú obmedzené. Štyri varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa v súčasnosti považujú za prakticky absentujúce v populácii afrického (afroamerického) alebo ázijského pôvodu.

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD

Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD.

Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínov.

[V prípade liekov na intravenózne použitie obsahujúcich 5-fluóruracil má byť pridané aj nasledujúce znenie]

Terapeutické monitorovanie hladiny 5-fluóruracilu

Terapeutické monitorovanie hladiny 5-fluóruracilu môže zlepšiť klinické výsledky u pacientov, ktorým sa podávajú nepretržité infúzie 5-fluóruracilu a to znížením toxicít a zvýšením účinnosti. AUC má byť v rozmedzí od 20 do 30 mg x h/l.

Písomná informácia pre používateľa

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD sa majú nahradiť nasledujúcim znením:]

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <NÁZOV LIEKU>

<Neužívajte> <Nepoužívajte> <NÁZOV LIEKU>:

- ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD).

Upozornenia a opatrenia

[Táto časť má zahŕňať nasledujúce znenie:]

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <NÁZOV LIEKU>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak viete, že máte čiastočný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)
- ak má niektorý člen vašej rodiny čiastočný alebo úplný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)

Nedostatok DPD: Nedostatok DPD je genetická porucha, ktorá zvyčajne nie je spojená so zdravotnými problémami, pokiaľ neužívate určité lieky. Ak máte nedostatok DPD a užívate <NÁZOV LIEKU>, existuje u vás zvýšené riziko závažných vedľajších účinkov (uvedených v časti 4 Možné vedľajšie účinky). Pred začatím liečby sa odporúča podstúpiť vyšetrenie na zistenie nedostatku DPD. Ak nemáte žiadnu aktivitu tohto enzýmu, neužívajte <NÁZOV LIEKU>. Ak máte zníženú aktivitu tohto enzýmu (čiastočný nedostatok), váš lekár vám môže odporučiť zníženú dávku. Napriek tomu, že máte negatívne výsledky vyšetrenia na zistenie nedostatku DPD, stále sa u vás môžu vyskytnúť závažné a život ohrozujúce vedľajšie účinky.

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

[V prípade liekov obsahujúcich kapecitabín sa má pridať nasledujúci odsek:

Ak sa tieto vedľajšie účinky rozpoznať včas, zvyčajne ustúpia v priebehu 2 až 3 dní po ukončení liečby. Ak však tieto vedľajšie účinky pretrvávajú, ihneď kontaktujte svojho lekára. Lekár vám môže odporučiť opätovné začatie liečby s nižšou dávkou.

V prípade liekov, ktoré nie sú v súlade s liekom Xeloda, sa má informácia pridať do časti za „ihneď prestaňte <užívať> <používať> <názov lieku>...“]

Ak sa počas prvého cyklu liečby vyskytne závažný zápal ústnej sliznice (bolesť v ústach a/alebo krku), zápal sliznice, hnačka, zníženie hladiny bielych krviniek (zvýšené riziko infekcií) alebo poškodenie nervov, môže to byť dôsledok nedostatku DPD (pozri časť 2: Upozornenia a opatrenia).

B – Lieky obsahujúce 5-fluóruracil (5 %) (na dermálne použitie)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD v časti 4.4 sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Pri podávaní <NÁZOV LIEKU> v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní nie je pravdepodobná významná systémová toxicita lieku spôsobená perkutánnou absorpciou fluóruracilu. Pravdepodobnosť sa však zvyšuje, ak sa liek používa v oblastiach s porušenou funkciou kožnej bariéry (napr. škrabance, rezné rany), ak sa liek nanáša pod okluzívny obväz a/alebo u pacientov s nedostatkom dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD). DPD je kľúčovým enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme a eliminácii fluóruracilu. Stanovenie aktivity DPD sa môže zväziť v prípade potvrdenia alebo podozrenia na systémovú toxicitu lieku. Bola zaznamenaná zvýšená toxicita u pacientov so zníženou aktivitou enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza. V prípade podozrenia na systémovú toxicitu lieku sa má liečba <NÁZOV LIEKU> ukončiť.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <NÁZOV LIEKU>**

Upozornenia a opatrenia

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <NÁZOV LIEKU>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik

- ak viete, že máte zníženú alebo žiadnu aktivitu enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (skratka DPD) (čiastočný alebo úplný nedostatok DPD).

C – Lieky obsahujúce 5-fluóruracil (0,5 %) (na dermálne použitie)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD v časti 4.4 sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Enzým dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD) zohráva dôležitú úlohu pri rozklade fluóruracilu. Inhibícia, nedostatok alebo znížená aktivita tohto enzýmu môže viesť k hromadeniu fluóruracilu. Keďže perkutánnu absorpciu fluóruracilu je zanedbateľná pri podávaní <NÁZOV LIEKU> v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní, neočakávajú sa žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile <NÁZOV LIEKU> v tejto podskupine a úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <NÁZOV LIEKU>**

Upozornenia a opatrenia

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <NÁZOV LIEKU>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik

- ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD).

D – Lieky obsahujúce flucytozín

Súhrn charakteristických vlastností lieku

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD v častiach 4.3 a 4.4 sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Časť 4.3 Kontraindikácie

Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD).

Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nedostatok enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD)

5-fluóruracil je metabolit flucytozínu. DPD je kľúčovým enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme a eliminácii 5-fluóruracilu. Riziko závažnej toxicity lieku sa preto zvyšuje, ak sa <NÁZOV LIEKU> podáva pacientom s nedostatkom dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD).

Stanovenie aktivity DPD sa môže zväziť v prípade potvrdenia alebo podozrenia na toxicitu lieku. V prípade podozrenia na toxicitu lieku sa má zväziť ukončenie liečby <NÁZOV LIEKU>.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <NÁZOV LIEKU>

[Existujúce informácie týkajúce sa nedostatku DPD sa majú nahradiť nasledujúcim znením]

Neužívajte <NÁZOV LIEKU>, ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD).