

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

OBS:

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln är resultatet av hänskjutandeförfarandet.

Produktinformationen kan senare uppdateras av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna i samarbete med referensmedlemsstaten på lämpligt sätt i enlighet med förfarandena i avdelning III kapitel 4 i direktiv 2001/83/EG.

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

[Befintlig produktinformation ska ändras (text ska i enlighet med vad som är lämpligt läggas till, bytas ut eller tas bort) för att återge den överenskomna ordalydelse som anges nedan.]

A – Läkemedel innehållande 5-fluorouracil (intravenös användning), kapecitabin och tegafur:

Produktresumé

[Befintlig information avseende DPD-brist i avsnitt 4.3 och 4.4 ska ersättas med följande]

4.3 Kontraindikationer

[Detta avsnitt ska innefatta följande ordalydelse]

Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist) (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

[En varning ska <läggas till> <ändras> enligt följande]

Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist):

DPD-aktiviteten är hastighetsbegränsande vid katabolismen av 5-fluorouracil (se avsnitt 5.2). Patienter med DPD-brist har därför en ökad risk för fluoropyrimidinrelaterad toxicitet, vilket innefattar t ex stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet.

Toxicitet associerat med DPD-brist uppkommer vanligtvis under den första behandlingscykeln eller efter doshöjning.

Total DPD-brist

Total DPD-brist är sällsynt (0,01-0,5 % av kaukasier). Patienter med total DPD-brist löper en hög risk för livshotande eller fatal toxicitet och ska inte behandlas med <PRODUKTNAMN> (se avsnitt 4.3).

Partiell DPD-brist

Partiell DPD-brist uppskattas förekomma hos 3-9 % av den kaukasiska populationen. Patienter med partiell DPD-brist löper en högre risk för allvarlig och potentiellt livshotande toxicitet. En sänkt startdos bör övervägas för att begränsa toxiciteten. DPD-brist bör betraktas som en parameter som ska vägas in tillsammans med andra rutinåtgärder för dosreduktion. En sänkning av startdosen kan påverka behandlingens effekt. Vid frånvaro av allvarlig toxicitet kan efterföljande doser ökas under noggrann övervakning.

Test för DPD-brist

Fenotyp- och/eller genotyp-test rekommenderas innan behandling med <PRODUKTNAMN > inleds, trots att det råder osäkerhet om vilka testmetoder som är optimala före behandlingen. Man bör ta hänsyn till gällande kliniska riktlinjer.

Genotypkaraktärisering av DPD-brist

Genom att testa för sällsynta mutationer i DPYD-genen kan patienter med DPD-brist identifieras innan behandling inleds.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A (även känd som DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total avsaknad eller minskning av enzymaktivitet hos

DPD. Även andra sällsynta varianter kan vara förknippade med en ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet.

Vissa homozygota och sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t ex kombinationer av de fyra varianterna med minst en allel av c.1905+1G>A eller c.1679T>G), är kända för att orsaka total eller nästan total avsaknad av enzymaktivitet hos DPD.

Patienter med vissa heterozygotiska DPYD-varianter (innefattande varianter av c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) har en förhöjd risk för allvarlig toxicitet när de behandlas med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen c.1905+1G>A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1 % för c.1679T>G.

Information om frekvens för dessa fyra DPYD-varianter hos andra populationer än kaukasier är begränsad. För närvarande anses de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) praktiskt taget saknas i populationer av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk härkomst.

Fenotypkaraktärisering av DPD-brist

Vid fenotypkaraktärisering av DPD-brist rekommenderas mätning av blodnivåer av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma innan behandling.

Förhöjd koncentration av uracil innan behandling är associerat med en ökad risk för toxicitet. Trots att det råder osäkerhet om vilka tröskelvärden för uracil som definierar total och partiell DPD-brist, bör uracilnivåer i blod ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod ≥ 150 ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet.

[Följande ordalydelse ska även läggas till enbart för läkemedel innehållande 5-fluorouracil (intravenös användning)]

Terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) av 5-fluorouracil

Terapeutisk läkemedelsövervakning av 5-fluorouracil kan förbättra det kliniska utfallet hos patienter som får kontinuerliga infusioner av 5-fluorouracil genom att sänka toxiciteten och förbättra effekten. AUC ska vara mellan 20 och 30 mg x h/l.

Bipacksedel

[Befintlig information avseende DPD-brist ska ersättas med följande]

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [PRODUKTNAMN]

Ta inte [PRODUKTNAMN]:

- om du vet att du helt saknar aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) (total DPD-brist)

Varningar och försiktighet

[Detta avsnitt ska innefatta följande ordalydelse]

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar [PRODUKTNAMN]

- om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis saknar aktivitet hos dig
- om enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis eller helt saknar aktivitet hos någon i din familj

DPD-brist: DPD-brist är ett medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem såvida du inte använder vissa läkemedel. Om du har DPD-brist och tar [PRODUKTNAMN] har du en ökad risk för allvarliga biverkningar (listade i avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Det rekommenderas att du testas för DPD-brist innan behandlingen påbörjas. Om du saknar aktivitet av enzymet ska du inte ta [PRODUKTNAMN]. Om du har en minskad enzymaktivitet (partiell brist) kan din läkare ordinera en lägre dos. Allvarliga och livshotande biverkningar kan fortfarande förekomma även om ditt testresultat för DPD-brist är negativt.

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

[För produkter som innehåller kapecitabin ska följande läggas till efter stycket nedan:]

Om dessa biverkningar upptäcks tidigt kan de avklinga inom 2 till 3 dagar efter att behandlingen avbrutits. Om dessa biverkningar fortsätter kontakta omedelbart din läkare. Din läkare kan uppmana dig att börja behandlingen igen med en lägre dos.

För produkter som inte följer Xeloda ska texten läggas till under listan "SLUTA omedelbart att ta <PRODUKTNAMN>"]

Om allvarlig stomatit (sår i din mun och/eller hals), slemhinneinflammation, diarré, neutropeni (ökad risk för infektioner) eller neurotoxicitet uppkommer under den första behandlingscykeln, kan detta bero på DPD-brist (se avsnitt 2 Varningar och försiktighet).

B – Läkemedel innehållande 5-fluorouracil (5 %) (kutan användning)

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

[Befintlig information avseende DPD-brist i avsnitt 4.4 ska ersättas med följande]

Signifikant systemisk läkemedelstoxicitet från absorption av fluorouracil genom hud är osannolikt när [PRODUKTNAMN] administreras i enlighet med den godkända produktinformationen. Sannolikheten ökar dock om läkemedlet används på hudområden med försämrad barriärfunktion (t ex skärsår), om läkemedlet appliceras under tättslutande förband, och/eller hos individer med dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist). DPD är ett nyckelenzym involverat i metabolismen och elimineringen av fluorouracil. Fastställande av DPD-aktiviteten kan övervägas om systemisk läkemedelstoxicitet har bekräftats eller misstänks. Det förekommer rapporter om förhöjd toxicitet hos patienter med sänkt aktivitet hos dihydropyrimidindehydrogenasenzymet. Vid misstänkt systemisk läkemedelstoxicitet ska behandling med [PRODUKTNAMN] avslutas.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [PRODUKTNAMN]

Varningar och försiktighet

[Befintlig information avseende DPD-brist ska ersättas med följande]

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar [PRODUKTNAMN]

- om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis eller helt saknar aktivitet hos dig (partiell eller total DPD-brist)

C – Läkemedel innehållande 5-fluorouracil (0,5 %) (kutan användning)

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

[Befintlig information avseende DPD-brist i avsnitt 4.4 ska ersättas med följande]

Enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) har en viktig roll i nedbrytningen av fluorouracil. Hämmning, brist eller sänkt aktivitet av enzymet kan leda till ackumulering av fluorouracil. Då absorptionen av fluorouracil genom hud är försumbar om [PRODUKTNAMN] administreras i enlighet med den godkända produktinformationen förväntas dock inga skillnader i säkerhetsprofilen för [PRODUKTNAMN] i denna undergrupp av populationen. Inga dosjusteringar anses vara nödvändiga.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [PRODUKTNAMN]

Varningar och försiktighet

[Befintlig information avseende DPD-brist ska ersättas med följande]

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar [PRODUKTNAMN]

- om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) helt saknar aktivitet hos dig (total DPD-brist)

D – Läkemedel innehållande flucytosin

Produktresumé

[Befintlig information avseende DPD-brist i avsnitt 4.3 och 4.4 ska ersättas med följande]

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist) (se avsnitt 4.4)

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist)

5-fluorouracil är en metabolit av flucytosin. DPD är ett nyckelenzym involverat i metabolismen och elimineringen av 5-fluorouracil. Risken för allvarlig läkemedelstoxicitet är därför förhöjd om [PRODUKTNAMN] används av personer med dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist). Fastställande av DPD-aktiviteten kan övervägas om läkemedelstoxicitet har bekräftats eller misstänks. Vid misstänkt läkemedelstoxicitet bör det övervägas att avsluta behandlingen med [PRODUKTNAMN].

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [PRODUKTNAMN]

[Befintlig information avseende DPD-brist ska ersättas med följande]

Ta inte [PRODUKTNAMN] om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) helt saknar aktivitet hos dig (total DPD-brist).