

III lisa

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

Märkus:

Käesolevad ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused on tehtud esildismenetluse tulemusel.

Liikmesriigi pädevad asutused võivad koostöös viiteliikmesriigiga ravimiteavet edaspidi vajadusel uuendada vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis sätestatud korrale.

Ravimiteabe asjakohaste lõikude muudatused

[Olemasolevat ravimiteavet tuleb muuta (vastavalt vajadusele lisada, asendada või kustutada tekst), et see vastaks allpool esitatud kokkulepitud sõnastusele]

A - 5-fluorouratsiili (intravenoosne), kapetsitabiini ja tegafuuri sisaldavad ravimid:

Ravimi omaduste kokkuvõte

[Olemasolev ravimiteave, mis puudutab DPD puudulikkust, tuleb asendada lõikudes 4.3 ja 4.4 järgmiselt]

4.3 Vastunäidustused

[See lõik peab sisaldama järgmist sõnastust]

Teadaolev täielik dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Hoiatus tuleb <lisada> <redigeerida> järgmiselt]

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus:

DPD aktiivsus on määratlus, mis limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus, on suurem fluoropüramiididega seotud toksilisuse risk, sh nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskestast põletik, neutropeenia ja neurotoksilisus.

DPD puudulikkusega seotud toksilisus esineb tavaliselt pärast annuse suurendamist esimese ravitsükli ajal.

Täielik DPD puudulikkus

Täielik DPD puudulikkus on harvaesinev (0,01...0,5%-l euroopiidsel populatsioonil). Patsientidel, kellel esineb täielik DPD puudulikkus, on suur risk raske eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi [X]’iga ravida (vt lõik 4.3).

Osaline DPD puudulikkus

Osalist DPD puudulikkust esineb hinnanguliselt 3...9%-l euroopiidsel populatsioonil. Patsientidel, kellel esineb osaline DPD puudulikkus, on suurem risk raske või potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kaaluda ravi alustamist madalama annusega. DPD puudulikkust tuleb vaadelda kui parameetrit, millega tuleb arvestada annuse vähendamisel koos teiste tavameetmete kasutamisega. Annuse esialgne vähendamine võib mõjutada ravi tõhusust. Raske toksilisuse puudumisel võidakse järgmisi annuseid hoolika jälgimise korral suurendada.

DPD puudulikkuse testimine

Vaatamata eelnevate optimaalsete testimismeetodite ebakindlusele soovitatakse enne esmast [X]’iga ravi fenotüübi ja/või genotüübi testimist. Tuleb järgida kohaldatavaid kliinilisi juhendeid.

DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

DPYD geeni ravieelne harvaesinevate mutatsioonide tuvastamine patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus.

Neli DPYD varianti (c.1905+1G>A [tuntud ka kui DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku puudumist või

vähenevad. Teised harvaesinevad variandid võivad olla samuti seotud raske või eluohtliku toksilisuse suurenenud riskiga.

DPYD geeni lookuses esinevad teatud homosügootsed või kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid (nt nelja variandi kombinatsioonid koos vähemalt ühe alleeliga c.1905+1G>A või c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist.

Patsientidel, kellel on teatud heterosügootsed DPYD variandid (sh c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on suurenenud raske toksilisuse risk, kui neid ravitakse fluoropürimidiinidega.

Heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis on europiidsetel patsientidel ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks.

Andmed nelja DPYD variandi sageduse kohta teistes populatsioonides, mitte europiidses populatsioonis, on piiratud. Käesolevalt nelja DPYD variandi (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) esinemine praktiliselt puudub Aafrika (-Ameerika) või Aasia päritoluga populatsioonides.

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks soovitatakse hinnata ravile eelneva endogeenosse DPD substraadi uratsiili (U) sisaldust vereplasmas.

Uratsiili ravieelsed suurenenud kontsentratsioonid on seotud suurenenud toksilisuse riskiga. Vaatamata ebamäärasele uratsiili sisaldusele, mis määratleb täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleb uratsiili sisaldust veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalisele DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud suurenenud fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. Uratsiili sisaldust veres ≥ 150 ng/ml tuleb pidada täielikule DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse riskiga.

[Järgmist sõnastust tuleb kasutada ainult 5-fluorouratsiili sisaldavate ravimite (intravenoosne) korral]

Ravimi terapeutiline jälgimine (TDM) - 5-fluorouratsiin

5-fluorouratsiili terapeutiline jälgimine võib parandada kliinilist tulemust – vähendada toksilisust ja parandada ravi tõhusust patsientidel, kellele manustatakse 5-fluorouratsiili pideva infusioonina. AUC on eeldatavalt 20...30 mg x h/L.

Pakendi infoleht

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust, tuleb asendada järgmiselt:]

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [X]’i võtmist

[X]’i ei tohi võtta:

- kui te teate, et teil puudub dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi aktiivsus (täielik DPD puudulikkus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[See lõik peab sisaldama järgmist sõnastust:]

Enne [X]’i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui te teate, et teil on osaline dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi aktiivsus;
- kui teie pereliikmel on osaline või täielik dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi puudulikkus.

DPD puudulikkus: DPD puudulikkus on geneetiline seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleeme, kui te ei tarbi teatud ravimeid. Kui teil on DPD puudulikkus ja te võtate [X]’i, on teil suurenenud risk tõsiste kõrvaltoimete avaldumiseks (loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist soovitatakse kontrollida DPD puudulikkuse suhtes. Kui teil puudub ensüümi aktiivsus, siis te ei tohi [X]’i võtma. Vähenenud ensüümi aktiivsuse (osalise vaeguse) korral võib arst määrata teile vähendatud annuse. Ka negatiivse DPD vaeguse testi tulemuse korral võivad siiski esineda rasked ja eluohtlikud kõrvaltoimed.

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

[Kapetsitabiin sisaldab aineid, mis tuleb lisada alltoodud lõiku:

Kõrvaltoimed leevenduvad varajase tuvastamise korral tavaliselt 2...3 päeva jooksul pärast ravi katkestamist. Kõrvaltoimete püsimisel pöörduge viivitamatult oma arsti poole. Arst võib juhendada ravi uuesti alustamist vähendatud annusega.

Ravimite puhul, mida ei tohi tarbida koos Xelodaga, tuleb lisada sõnastus pärast: lõpetage viivitamatult [X]’i võtmine...]

Kui esimese ravitsükli ajal esineb raske stomatiit (haavandid suus ja/või kurgus), limaskesta põletik, kõhulahtisus, neutropeenia (suurenenud infektsioonide risk) või neurotoksilisus, võib olla tegemist DPD puudulikkusega (palun vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

B – 5-fluorouratsiili (5%) sisaldavad ravimid (kutaanne)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Käesolev teave, milles puudutakse DPD puudulikkust lõigus 4.4, tuleb asendada järgmiselt]

Ravimi oluline süsteemne toksilisus ei esine tõenäoliselt fluorouratsiili perkutaanse imendumise teel, kui [X]’i manustatakse vastavalt heakskiidetud ettekirjutusele. Ent toksilisuse esinemise tõenäosus suureneb, kui ravimit kasutatakse kahjustatud barjäärifunktsiooniga naha piirkonnas (nt lõiked), rõhtsideme all ja/või neil, kellel esineb dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus. DPD on võtmeensüüm, mis on seotud fluorouratsiili metaboliseerimisega ja elimineerimisega. Kaaluda võib DPD aktiivsuse määramist, kui on tuvastatud ravimi süsteemne toksilisus või esineb selle kahtlus. Suurenenud toksilisusest on teavitatud patsientide korral, kellel on dihidropürimidiini dehüdrogenaasi ensüümi vähenenud aktiivsus. Kahtlustatava süsteemse ravimi toksilisuse korral tuleb [X]’iga ravi lõpetada.

Pakendi infoleht

Lõik 2. **Mida on vaja teada enne [X]’i võtmist**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust, tuleb asendada järgmiselt]

Enne [X]’i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui te teate, et teil puudub osaliselt või täielikult dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi aktiivsus (osaline või täielik DPD puudulikkus).

C –5-fluorouratsiili (0,5%) sisaldavad ravimid (kutaanne)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust lõigus 4.4, tuleb asendada järgmiselt]

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüüm mängib olulist rolli fluorouratsiili lagundamisel. Selle ensüümi inhibeerimine, puudulikkus või vähenenud aktiivsus võib põhjustada fluorouratsiili kumuleerumist. Ent fluorouratsiili perkutaanne imendumine on ebaoluline, kui [X]’i manustatakse vastavalt heakskiidetud ettekirjutusele. [X]’i ohutusprofiilis ei eeldata selles alampopulatsioonis erinevusi ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [X]’i võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust, tuleb asendada järgmiselt]

Enne [X]’i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui te teate, et teil puudub dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi aktiivsus (täielik DPD puudulikkus).

D – Flutsütoosiini sisaldavad ravimid

Ravimi omaduste kokkuvõte

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust lõikudes 4.3 ja 4.4, tuleb asendada järgmiselt]

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Teadadaolev täielik dihüdropürimidiini dehüdronegaasi (DPD) vaegus.

Lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi puudulikkus

5-fluorouratsiil on flutsütsiini metaboliit. DPD on võtmeensüüm, mis on seotud 5-fluorouratsiili eliminatsiooniga. Seetõttu on ravimi raske toksilisus suurenenud, kui [X]'i kasutatakse inimestel, kellel esineb dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vaegus.

DPD aktiivsuse määramist võidakse kaaluda, kui ravimi toksilisus on tuvastatud või seda kahtlustatakse. Ravimi kahtlustatava toksilisuse korral tuleb kaaluda ravi lõpetamist [X]'iga.

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [X]'i võtmist

[Käesolev teave, milles puudutatakse DPD puudulikkust, tuleb asendada järgmiselt]

Ärge võtke [X]'i, kui te teate, et teil puudub dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi aktiivsus (täielik DPD puudulikkus).