

Liite III

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Huomioitava:

Nämä muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin ovat sovintomenettelyn tulos. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat myöhemmin päivittää valmistetiedot tarpeen mukaan yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa niiden menettelyjen mukaisesti, jotka on esitetty direktiivin 2001/83/EY kappaleen 4 kohdassa III.

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

[Lääkevalmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstin lisäys, korvaus tai poisto) vastaamaan alla esitettyä sovittua sanamuotoa]

A - 5-fluorourasiilia (käyttö laskimoon), kapesitabiinia ja tegafuuria sisältävät lääkevalmisteet:

Valmisteyhteenveto

[Kohtien 4.3 ja 4.4 DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla tiedoilla]

4.3 Vasta-aiheet

[Tämän kohdan tulee sisältää seuraava sanamuoto]

Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Varoitus tulee <lisätä> <tarkastaa> seuraavasti]

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos:

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden riski, mukaan lukien esimerkiksi suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus.

DPD-puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen lisäämisen jälkeen.

Täydellinen DPD-puutos

Täydellinen DPD-puutos on harvinainen tila (0,01–0,5 % kaukasialaisista). Täydellisestä DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on suuri hengenvaarallisen tai fataalin toksisuuden riski, eikä heitä saa hoitaa <VALMISTEEN NIMI>-valmisteella (ks. kohta 4.3).

Osittainen DPD-puutos

Osittaisesta DPD-puutoksesta arvioidaan kärsivän 3–9 % kaukasialaispopulaatiosta. Osittaisesta DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on lisääntynyt vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden rajoittamiseksi on harkittava pienempää aloitusannosta. DPD-puutos tulee katsoa parametriksi, joka on huomioitava yhdessä muiden rutiinitoimenpiteiden kanssa annoksen pienentämisen yhteydessä. Aloitusannoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Vaikean toksisuuden puuttuessa seuraavia annoksia voidaan suurentaa, mutta tarkasti seuraten.

DPD-puutoksen testaaminen

Genotyypin ja/tai genotyypin testaamista ennen [VALMISTEEN NIMI]-hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamisen menetelmien epävarmuuksista huolimatta.

Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta

Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.

Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

DPYD-geenilokuksen tiettyjen homotsygoottisten ja heterotsygoottisten yhdistelmämutaatioiden (esim. näiden neljän variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmän) tiedetään aiheuttavan täydellistä tai lähes täydellistä DPD-entsyymiaktiivisuuden puutosta.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien c.1905+1G>A-, c.1679T>G-, c.2846A>T- ja c.1236G>A/HapB3-variantit), on lisääntynyt vaikean toksisuuden riski, kun heitä hoidetaan fluoropyrimidiineilla.

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys kaukasialaisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %.

Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin kaukasialaispopulaatioissa ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

DPD-puutoksen fenotyypinen luonnehdinta

DPD-puutoksen fenotyypiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa.

Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml katsotaan indikoivan DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason ≥ 150 ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

[Seuraava sanamuoto tulee lisätä myös vain 5-fluorourasiilia –sisältäviin lääkevalmisteisiin (käyttö laskimoon)]

5-fluorourasiilin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta

5-fluorourasiilin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta voi parantaa kliinisiä tuloksia jatkuvia 5-fluorourasiili-infuusioita saavilla potilailla vähentämällä toksisuutta ja parantamalla tehoa. AUC:n tulisi olla 20–30 mg x h/l.

Pakkausseloste

[DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla:]

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta

Älä ota [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta:

- jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos).

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tämän kohdan tulee sisältää seuraava sanamuoto:]

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta

- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) - entsyymiaktiivisuuden puutos
- jos jollain sukulaisellasi on osittainen tai täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) - entsyymiaktiivisuuden puutos

DPD-puutos: DPD-puutos on geneettinen tila, johon ei yleensä liity terveysongelmia, ellet saa tiettyjä lääkkeitä. Jos sinulla on DPD-puutos ja otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta, riskisi saada vaikeita haittavaikutuksia lisääntyy (lueteltu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset). On suositeltavaa, että ennen hoidon aloittamista testataan, onko sinulla DPD-puutos. Jos sinulla ei ole lainkaan kyseistä entsyymiaktiivisuutta, et saa ottaa [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta. Jos entsyymin aktiivisuus on vähentynyt (osittainen puutos), lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Jos saat DPD-puutostestissä negatiivisen tuloksen, vaikeita ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia saattaa silti esiintyä.

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Kapesitabiinia sisältäville valmisteille lisätään seuraavan kappaleen alle:

Jos nämä haittavaikutukset havaitaan varhain, ne yleensä paranevat 2–3 päivän kuluessa hoidon keskeyttämisen jälkeen. Jos haittavaikutuksia kuitenkin esiintyy edelleen, ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Lääkäri saattaa neuvoa sinua aloittamaan hoidon uudelleen pienemmällä annoksella.

Valmisteille, jotka eivät ole yhdenmukaisia Xelodan kanssa, lauseke lisätään luetteloon "lopeta <valmisteen nimi>-valmisteen ottaminen välittömästi..." jälkeen]

Jos ensimmäisen hoitosyklin aikana esiintyy suutulehdusta (haavoja suussa ja/tai kurkussa), limakalvotulehdusta, ripulia, neutropeniaa (lisääntynyt infektioriski) tai neurotoksisuutta, tämä saattaa liittyä DPD-puutukseen (ks. kohta 2: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

B - 5-fluorourasiilia (5 %) sisältävät lääkevalmisteet (käyttö iholle)

Valmisteyhteenveto

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Kohdan 4.4 DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla]

Merkittävä systeeminen lääketoksisuus on epätodennäköistä fluorourasiilin perkutaanisen absorption kautta, kun [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta annetaan asianmukaisten lääkemääräystietojen mukaisesti. Tämän todennäköisyys lisääntyy kuitenkin, jos valmistetta käytetään ihoalueille, joilla estotoiminta on heikentynyt (esim. haavat), jos valmistetta käytetään okklusiositeen alla ja/tai henkilöille, joilla on dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos. DPD on tärkein fluorourasiilin aineenvaihduntaan ja eliminaatioon liittyvä entsyymi. DPD-aktiivisuuden määrittämistä voidaan harkita, jos systeeminen lääketoksisuus on varmistettu tai sitä epäillään. Lisääntyneestä toksisuudesta on raportoitu potilailla, joiden dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymien aktiivisuus on vähentynyt. Jos epäillään systeemistä lääketoksisuutta, [VALMISTEEN NIMI]-hoito on lopetettava.

Pakkausseloste

Kohta 2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta**

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla]

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta

- jos tiedät, että dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuutesi on vähentynyt tai että sinulla ei ole lainkaan kyseistä entsyymiaktiivisuutta (osittainen tai täydellinen DPD-puutos).

C - 5-fluorourasiilia (0,5 %) sisältävät lääkevalmisteet (käyttö iholle)

Valmisteyhteenvedo

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Kohdan 4.4 DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla]

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymillä on tärkeä rooli fluorourasiilin hajoamisessa. Tämän entsyymien estäminen, puutos tai vähentynyt aktiivisuus voi johtaa fluorourasiilin kertymiseen. Koska fluorourasiilin imeytyminen ihon läpi on kuitenkin hyvin vähäistä, kun [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta annetaan hyväksytyjen lääkemääräystietojen mukaisesti, ei eroja [VALMISTEEN NIMI]-valmisteen turvallisuusprofiilissa ole odotettavissa tässä alapopulaatiossa eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi.

Pakkausseloste

Kohta 2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta**

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla]

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta

- jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos).

D - Flusytosiinia sisältävät lääkevalmisteet

Valmisteyhteenvedo

[Kohtien 4.3 ja 4.4 DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla tiedoilla]

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymien puutos

5-fluorourasiili on flusytosiinin metaboliitti. DPD on tärkein 5-fluorourasiilin aineenvaihduntaan ja eliminaatioon liittyvä entsyymi. Siten vaikean lääketoksisuuden riski lisääntyy, kun [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta käytetään henkilöille, joilla on dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos.

DPD-aktiivisuuden määrittämistä voidaan harkita, jos systeeminen lääkeainetoksisuus on varmistettu tai sitä epäillään. Jos lääketoksisuutta epäillään, [VALMISTEEN NIMI]-hoidon lopettamista on harkittava.

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta

[DPD-puutosta koskevat olemassa olevat tiedot korvataan seuraavilla]

Älä ota [VALMISTEEN NIMI]-valmistetta, jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos).