

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku rezultat s arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu naknadno ažurirati nacionalna nadležna tijela država članica u suradnji s referentnom državom članicom, ako je to potrebno, u skladu s postupcima propisanim u poglavlju 4. Glave III Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

[Postojeće informacije o lijeku treba izmijeniti (umetanje, zamjena ili brisanje teksta po potrebi) u skladu s prihvaćenim tekstom navedenim u nastavku]

A - Lijekovi koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin i tegafur:

Sažetak opisa svojstava lijeka

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a u dijelovima 4.3 i 4.4 treba zamijeniti sljedećim tekstom]

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba sadržavati sljedeći tekst]

Poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Treba <dodati> <izmijeniti> sljedeće upozorenje]

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

Potpun nedostatak DPD-a

Potpun nedostatak DPD-a je rijedak (ima ga 0,01-0,5 % bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom <NAZIV LIJEKA> (vidjeti dio 4.3).

Djelomičan nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomičan nedostatak DPD-a pogađa 3-9 % pripadnika bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od teške, a moguće i po život opasne toksičnosti. Radi ograničavanja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako ne dođe do ozbiljne toksičnosti, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja lijeka [NAZIV LIJEKA] unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije liječenja mogu se utvrditi bolesnici s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante DPYD-a c.1905+1G>A [poznata i kao DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i višestruke heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuni ili gotovo potpuni izostanak enzimske aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena DPYD-a (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od teške toksičnosti prilikom liječenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD u bolesnika bijele rase iznosi oko 1 %, za genotip c.2846A>T učestalost iznosi 1,1 %, za c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3 % i za c.1679T>G od 0,07 do 0,1 %.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutačno se smatra da navedene četiri varijante gena DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopće nisu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje predterapijskih plazmatskih razina uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD .

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpuni i djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane s rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina.

[Sljedeći tekst također treba navesti samo za intravenske lijekove koji sadrže 5-fluorouracil]

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova koji sadrže 5-fluorouracil

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova koji sadrže 5-fluorouracil može poboljšati kliničke ishode u bolesnika koji primaju kontinuirane infuzije 5-fluorouracila time što smanjuje toksičnosti i povećava djelotvornost. Vrijednost AUC-a treba se kretati između 20 i 30 mg x h/l.

Uputa o lijeku

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a treba zamijeniti sljedećim tekstom:]

2. dio Što morate znati prije nego počnete uzimati [NAZIV LIJEKA]

Nemojte uzimati [NAZIV LIJEKA]:

- ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (potpuni nedostatak DPD-a)

Upozorenja i mjere opreza

[ovaj dio treba sadržavati sljedeći tekst :]

Obratite se svom liječniku prije početka liječenja lijekom [NAZIV LIJEKA] ako

- znate da imate djelomičan nedostatak aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- ako neki član Vaše obitelji ima djelomičan ili potpun nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Nedostatak DPD-a: Nedostatak DPD-a genski je poremećaj koji obično nije povezan sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primete određene lijekove. Ako imate nedostatak DPD-a i uzimate lijek [NAZIV LIJEKA], imate povećan rizik od teških nuspojava (navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave). Preporučuje se da se prije početka liječenja provede test kako bi se utvrdilo imate li nedostatak DPD-a. Ako nemate nikakvu aktivnost tog enzima, ne smijete uzimati lijek [NAZIV LIJEKA]. Ako imate smanjenu aktivnost ovog enzima (djelomičan nedostatak), liječnik će Vam možda propisati smanjenu dozu. Ako je test na nedostatak DPD-a negativan, i dalje se mogu javiti teške i po život opasne nuspojave.

4. dio Moguće nuspojave

[Sljedeći odlomak treba dodati za lijekove koji sadrže kapecitabin:]

Ako se zamijete u ranoj fazi, te se nuspojave obično povlače unutar 2 do 3 dana nakon prestanka liječenja. Međutim, ako se nuspojave ne povuku, odmah se obratite svom liječniku. Liječnik će Vam možda savjetovati da ponovno počnete liječenje manjom dozom.

Za lijekove koji nisu usklađeni s lijekom Xeloda, izjavu treba dodati na popis nakon teksta „odmah prekinete primjenu lijeka <naziv lijeka>...”]

Ako se tijekom prvog ciklusa liječenja pojave teški stomatitis (ranice u ustima i/ili grlu), upala sluznice, proljev, neutropenija (povećan rizik od infekcija) ili neurotoksičnost, moguće je da je to povezano s nedostatkom DPD-a (pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza).

B – Lijekovi koji sadrže 5-fluorouracil (5 %-tni) za topikalnu primjenu

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a u dijelu 4.4 treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Značajna sistemska toksičnost lijeka malo je vjerojatna putem perkutane apsorpcije fluorouracila kada se lijek [NAZIV LIJEKA] primjenjuje u skladu s odobrenim informacijama o propisivanju lijeka. Međutim, vjerojatnost ove toksičnosti povećana je ako se lijek koristi na dijelovima kože s narušenom barijernom funkcijom (npr. posjekotine), ako se lijek nanosi pod okluzivnu oblogu i/ili u osoba s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). DPD predstavlja ključni enzim uključen u metabolizam i eliminaciju fluorouracila. Može se razmotriti utvrđivanje aktivnosti DPD-a ako se potvrdi ili sumnja na sistemska toksičnost lijeka. Prijavljeni su slučajevi povećane toksičnosti u bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima dihidropirimidin dehidrogenaze. U slučaju sumnje na sistemska toksičnost lijeka treba prekinuti liječenje [NAZIV LIJEKA].

Uputa o lijeku

2. dio **Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [NAZIV LIJEKA]**

Upozorenja i mjere opreza

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Obratite se svom liječniku prije početka liječenja lijekom [NAZIV LIJEKA], ako

- znate da imate smanjenu ili nikakvu aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (djelomični ili potpuni nedostatak DPD-a)

C – Lijekovi koji sadrže 5-fluorouracil (0,5 %-tni) za topikalnu primjenu

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a u dijelu 4.4 treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Enzim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) igra važnu ulogu u razgradnji fluorouracila. Inhibicija, nedostatak ili smanjena aktivnost ovog enzima može dovesti do akumulacije fluorouracila. Međutim, budući da je perkutana apsorpcija fluoruracila zanemariva kada se lijek [NAZIV LIJEKA] primjenjuje u skladu s odobrenim informacijama o propisivanju lijeka, ne očekuju se razlike u sigurnosnom profilu lijeka [NAZIV LIJEKA] u ovoj potpopulaciji i ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze.

Uputa o lijeku

2. dio **Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [NAZIV LIJEKA]**

Upozorenja i mjere opreza

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Obratite se svom liječniku prije početka primjene lijeka [NAZIV LIJEKA], ako

- znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (potpuni nedostatak DPD-a)

D – Lijekovi koji sadrže flucitozin

Sažetak opisa svojstava lijeka

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a u dijelovima 4.3 i 4.4 treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Dio 4.3 Kontraindikacije

Poznat potpun nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

5-fluorouracil je metabolit flucitozina. DPD predstavlja ključni enzim uključen u metabolizam i eliminaciju 5-fluorouracila. Stoga je rizik od teške toksičnosti lijeka povećan kada se lijek [NAZIV LIJEKA] upotrebljava u osoba s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Može se razmotriti utvrđivanje aktivnosti DPD-a ako se potvrdi ili sumnja na toksičnost lijeka. U slučaju sumnje na toksičnost lijeka treba razmotriti prekid liječenja lijekom [NAZIV LIJEKA].

Uputa o lijeku

dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [NAZIV LIJEKA]

[Postojeće informacije koje se odnose na nedostatak DPD-a treba zamijeniti sljedećim tekstom]

Nemojte uzimati [NAZIV LIJEKA] ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (potpuni nedostatak DPD-a).