

III. melléklet

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

Megjegyzés:

A kísérőiratok vonatkozó pontjainak ezen módosításai a felülvizsgálati eljárás eredményei.

A kísérőiratokat a későbbiekben a tagállam illetékes hatóságai, adott esetben a referens tagállammal együttműködésben, frissíthetik a 2001/83/EK irányelv III. címének 4. fejezetében meghatározott eljárásokkal összhangban.

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

[A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (szükség szerint a szöveg beillesztése, helyettesítése vagy törlése), hogy az az alábbiak szerint megadott megfogalmazást tükrözze.]

A – 5-fluorouracilt (intravénás alkalmazás), kapecitabint és tegafurt tartalmazó gyógyszerek:

Alkalmazási előírás

[A 4.3 és 4.4 pontban szereplő, DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

4.3 Ellenjavallatok

[Ez a pont a következő szövegrészt kell, hogy tartalmazza:]

Ismert, teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -aktivitás hiány (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[Az alábbiak szerint kell <hozzáadni> <módosítani> egy figyelmeztetést:]

Dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -hiány

A DPD aktivitása lassítja az 5-fluorouracil katabolizmusát (lásd 5.2 pont). A DPD-hiányban szenvedő betegek ezáltal fokozottan ki vannak téve a fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatának, amely például stomatitis, hasmenés, nyálkahártya-gyulladás, neutropenia és neurotoxicitás jelentkezésével jár.

A DPD-hiányhoz köthető toxicitás általában az első kezelési ciklus alatt vagy dózisemelést követően jelentkezik.

Teljes DPD-hiány

A teljes DPD-hiány előfordulása ritka (0,01-0,5% a kaukázusi rassz körében). A teljes DPD-hiányban szenvedő betegek esetében az életveszélyes vagy halálos kimenetelű toxicitás magas kockázata áll fenn, így az X ilyen betegeknél nem alkalmazható. (lásd 4.3 pont).

Részleges DPD-hiány

Becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rassz 3-9%-át érinti. A részleges DPD-hiányban szenvedő betegek esetén fokozott a súlyos és potenciálisan életveszélyes toxicitás kockázata. E toxicitás csökkentése érdekében fontolóra kell venni alacsonyabb kezdő dózis alkalmazását. A DPD-hiányt olyan paraméternek kell tekinteni, amelyet más rutin eljárásokkal együtt figyelembe kell venni a dóziscsökkentés szempontjából. A kezdeti dóziscsökkentés hatással lehet a kezelés hatásosságára. Amennyiben súlyos toxicitás nem lép fel a következő dózisok gondos megfigyelés mellett megemelhetők.

A DPD-hiány szűrése

A kezelést megelőző optimális szűrési módszerek körüli bizonytalanságok ellenére az X-szel történő kezelés megkezdése előtt ajánlott a fenotípusos és/vagy genotípusos szűrés. Ennek során az alkalmazandó klinikai irányelveket figyelembe kell venni.

A DPD-hiány genotípusos jellemzése

A DPYD gén ritka mutációinak vizsgálatával a kezelést megelőzően azonosíthatók a DPD-hiányban szenvedő betegek.

A négy fő variáns – a c.1905+1G>A (DPYD*2A-ként is ismert), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 – a DPD enzimatisz aktivitásának teljes hiányát vagy csökkenését okozhatja. Egyéb ritka variánsok szintén összefüggésben állhatnak a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázatával.

Ismert, hogy a DPYD gén lokuszán lévő egyes homozigóta és összetett heterozigóta mutációk (pl. a négy variáns kombinációja legalább egy c.1905+1G>A vagy c.1679T>G alléllal) a DPD enzimatisz aktivitásának teljes vagy majdnem teljes hiányát okozzák.

Az egyes heterozigóta DPYD variánsokkal (többek között c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variánsok) rendelkező betegek esetén a fluoropirimidinekkel történő kezelés során fennáll a súlyos toxicitás fokozott kockázata.

A heterozigóta c.1905+1G>A genotípus gyakorisága a DPYD génben kaukázusi rasszhoz tartozó betegeknél körülbelül 1%, a c.2846A>T variáns gyakorisága 1,1%, a c.1236G>A/HapB3 variáns gyakorisága 2,6-6,3% és a c.1679T>G variáns gyakorisága 0,07-0,1%.

A kaukázusi rasszon kívül más populációra vonatkozóan csak limitált adatok állnak rendelkezésre a négy DPYD variáns gyakoriságáról. Jelenleg úgy gondolják, a négy DPYD variáns (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) gyakorlatilag nincs jelen az afrikai (afroamerikai) és ázsiai populációkban.

A DPD-hiány fenotípusos jellemzése

A DPD-hiány fenotípusos jellemzése céljából javasolt az endogén DPD-szubsztrát, az uracil (U), kezelés előtti vérplazmaszintjének mérése.

A kezelést megelőzően mért magas uracilkoncentráció a toxicitás fokozott kockázatával jár. Az uracilszint teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó küszöbértékeivel kapcsolatos bizonytalanságok ellenére a ≥ 16 ng/ml és < 150 ng/ml értékű uracilszintet a részleges DPD-hiányra utaló jelnek kell tekinteni, ami összefüggésben áll a fluoropirimidinek okozta toxicitás fokozott kockázatával. A vér ≥ 150 ng/ml-nél magasabb uracilszintje a teljes DPD-hiányra utaló jelként kezelendő, ami összefüggésben áll az életveszélyes vagy halálos, fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatával.

[Csak az 5-fluorouracilt (intravénás alkalmazás) tartalmazó gyógyszerek esetén a következő szövegrészt szintén hozzá kell adni:]

5-fluorouracil terápiás gyógyszer monitorozása (TDM)

Az 5-fluorouracil TDM vizsgálata a toxicitás csökkentése és a hatékonyság növelése által javíthatja a klinikai eredményeket azon betegek esetében, akik folyamatos 5-fluorouracil-infúzióban részesülnek. Az AUC feltételezhetően 20 és 30 mg x h/l között van.

Betegtájékoztató

[A DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Ne szedje az X-et:

- ha tudja, hogy Önnél egyáltalán nincs dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás (teljes DPD-hiányban szenved),

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[Ez a pont a következő szövegrészt kell, hogy tartalmazza:]

Az X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha tudja, hogy Önnél részlegesen hiányzik a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás,
- ha van olyan rokona, akinél részlegesen vagy teljesen hiányzik a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás,

DPD-hiány: A DPD-hiány egy genetikai állapot, amely általában nem vezet egészségügyi problémákhoz, csak ha Ön bizonyos gyógyszereket kap. Amennyiben Ön DPD-hiányban szenved és X-et vesz be, magasabb lesz Önnél a („4. Lehetséges mellékhatások” pontban felsorolt) súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata. A kezelés megkezdése előtt ajánlott elvégezni Önnél a DPD-hiány szűrését. Amennyiben egyáltalán nem rendelkezik ilyen enzimaktivitással, nem szabad X-et szednie. Amennyiben csökkent enzimaktivitással (részleges hiánnyal) rendelkezik, kezelőorvosa csökkentett adagot írhat fel Önnek. Súlyos és életveszélyes mellékhatások azonban annak ellenére is felléphetnek, ha az Ön tesztje DPD-hiány tekintetében negatív lett.

4. pont Lehetséges mellékhatások

[A kapecitabint tartalmazó készítmények esetén az alábbi szövegrészt kell beilleszteni a következő bekezdés alá:

Ha idejében beavatkoznak, ezek a mellékhatások a kezelés leállítása után általában 2–3 napon belül javulnak. Ha ezek a mellékhatások továbbra is fennállnak, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa esetleg javasolja majd Önnek, hogy kezdje újra a kezelést kisebb adaggal.

Azon készítmények esetében, amelyek nincsenek összhangban a Xeloda-val, az utasítást az „Azonnal hagyja abba az X szedését...” után következő listába kell beilleszteni.]

Ha az első kezelési ciklus során szájnyalakgyulladás (fekély a szájbán és/vagy torokban), nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, a vér alacsony neutrofilszáma (fokozott fertőzésveszély), vagy neurotoxicitás lép fel, a háttérben DPD-hiány állhat (kérjük, olvassa el a „2. Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

B – 5-fluorouracilt (5%) tartalmazó gyógyszerek (külsőleges alkalmazás)

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[A 4.4 pontban szereplő, DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

Ha az X-et a jóváhagyott előírásoknak megfelelően alkalmazzák, nem várható a fluorouracil percutan abszorpciója révén fellépő jelentős mértékű szisztémás gyógyszer-toxicitás. Ennek valószínűsége azonban megnő, ha a készítményt olyan bőrfelületen használják, ahol a barrierfunkció károsodott (pl. vágások), ha a készítményt occlusiv kötés alatt alkalmazzák, és/vagy ha a kezelt személy dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -hiányban szenved. A DPD enzim kulcsfontosságú szerepet játszik a fluorouracil metabolizmusában és lebontásában. Ha a szisztémás gyógyszer-toxicitás megerősítést

nyer vagy feltételezhető, érdemes fontolóra venni a DPD-aktivitás meghatározását. Csökkent dihidropirimidin-dehidrogenáz enzimaktivitással rendelkező betegek esetén fokozott toxicitásról számoltak be. Feltételezett szisztémás gyógyszer toxicitás esetén az X alkalmazását le kell állítani.

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[A DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

Az X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha tudja, hogy Önnél csökkent vagy egyáltalán nincs dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás (részleges vagy teljes DPD-hiányban szenved).

C – 5-fluorouracil (0,5%) tartalmazó gyógyszerek (külsőleges alkalmazás)

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[A 4.4 pontban szereplő, DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim fontos szerepet játszik a fluorouracil lebontásában. Az enzim aktivitásának gátlása, hiánya vagy csökkenése a fluorouracil felhalmozódásához vezethet. Mivel azonban a fluorouracil percutan abszorpciója elhanyagolható, amikor az X-et a jóváhagyott előírásoknak megfelelően alkalmazzák, nem várható eltérés az X biztonságossági profiljában, és a dózis módosítása sem szükséges a betegek ezen alcsoportja esetén.

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[A DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

Az X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha tudja, hogy Önnél egyáltalán nincs dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás (teljes DPD-hiányban szenved)

D – Flucitozint tartalmazó gyógyszerek

Alkalmazási előírás

[A 4.3 és 4.4 pontban szereplő, DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

4.3 Ellenjavallatok

Ismert, teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) –aktivitás hiány.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim hiánya

Az 5-fluorouracil a flucitozin egy metabolitja. A DPD enzim kulcsfontosságú szerepet játszik az 5-fluorouracil metabolizmusában és lebontásában. Ennek következtében megnő a súlyos gyógyszertoxicitás kockázata, ha az X-et dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -hiányban szenvedő személyeknél alkalmazzák.

Ha a gyógyszertoxicitás megerősítést nyer vagy feltételezhető, érdemes fontolóra venni a DPD-aktivitás meghatározását. Feltételezett gyógyszertoxicitás esetén meg kell fontolni az X alkalmazásának leállítását.

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

[A DPD-hiányra vonatkozó meglévő információkat az alábbiakra kell cserélni:]

Ne szedje az X-et, ha tudja, hogy Önnél egyáltalán nincs dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás (teljes DPD-hiányban szenved).