

Viðauki III

Breytingar á viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum

Athugið:

Breytingar þessar á viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga er niðurstaða málsmeðferðar.

Lögbær yfirvöld í viðkomandi landi kunna í kjölfarið að uppfæra lyfjaupplýsingarnar í samráði við viðmiðunarlandið, í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 4. kafla í III. bóli tilskipunar 2001/83/EB.

Breytingar á viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum

[Breyta skal núverandi lyfjaupplýsingum (setja inn nýjan texta, skipta út texta eða eyða texta, eftir því sem við á) svo þær endurspegli orðalagið hér að neðan]

A - Lyf sem innihalda 5-flúoróúracíl (til notkunar í bláæð), capecítabín og tegafúr:

Samantekt á eiginleikum lyfs

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða skort á DPD í kafla 4.3 og 4.4]

4.3 Frábendingar

[Þessi kafli skal innihalda eftirfarandi orðalag]

þekktur algjör skortur á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

[Varnaðarorðum skal <bæta við> <breyta> sem hér segir]

Skortur á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD):

Virgni DPD stýrir hraðanum á niðurbroti 5-flúoróúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD skort eru því í aukinni hættu á að fá eiturvekanir af völdum flúorópýrimídíns, t.d. munnbólgu, niðurgang, slímhimnubólgu, daufkyrningafæð og eiturvekanir á taugar.

Eiturvekanir tengdar DPD skorti koma venjulega fram meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur eða eftir skammtahækkun.

Algjör skortur á DPD

Algjör skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% einstaklinga af hvítum kynstofni). Sjúklingar með algjöran skort á DPD eru í mikilli hættu á að fá lífshættulegar eða banvænar eiturvekanir og þá má ekki meðhöndla með <LYFJAHEITI> (sjá kafla 4.3).

Skortur á DPD að hluta til

Áætlað er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni sé með DPD skort að hluta til. Sjúklingar með DPD skort að hluta til eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar eiturvekanir. Íhuga skal minni upphafsskammt til að draga úr þessum eiturvekunum. Líta ber á DPD skort sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar reglubundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Minnkun á upphafsskammti getur haft áhrif á verkun meðferðarinnar. Ef engar alvarlegar eiturvekanir koma í ljós má auka næstu skammta undir nákvæmu eftirliti.

Prófun á DPD skorti

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með [LYFJAHEITI] er hafin, þrátt fyrir óvissu um bestu prófunaraðferðirnar fyrir meðferð. Taka skal tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

Arfgerðargreining DPD skorts

Hægt er að bera kennsl á sjúklinga með DPD skort með því að greina sjaldgæfar stökkbreytingar á DPYD geninu fyrir meðferð.

DPYD afbrigðin fjögur, c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta valdið algerum skorti eða skerðingu á virkni DPD ensímsins. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði geta einnig tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum.

Vitað er að tiltekna arfhreinar og samsettar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasætinu (t.d. samsetningar úr afbrigðunum fjórum þar sem a.m.k. önnur samsætan er c.1905+1G>A eða c.1679T>G) valda algjörum eða nánast algjörum skorti á virkni DPD ensímsins.

Sjúklingar með tiltekin arfblendin DPYD afbrigði (þar á meðal c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar eiturverkanir þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimídínum.

Tíðni arfblendnu c.1905+1G>A arfgerðarinnar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er í kringum 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6-6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Upplýsingar um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum kynstofnum en þeim hvíta eru takmarkaðar. Eins og er, þá er talið að DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast óþekkt hjá einstaklingum af afrískum (afrísk-amerískum) eða asískum uppruna.

Svipgerðargreining DPD skorts

Til að greina svipgerðareinkenni DPD skorts er ráðlegt að mæla gildi innræna DPD hvarfefnisins úrasíl í plasma áður en meðferð er hafin.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úrasíls til skilgreiningar á DPD skorti, að hluta til eða algjörum, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um DPD skort að hluta til með aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrimídína. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu um algjöran DPD skort sem tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum af völdum flúorópýrimídína.

[Eftirfarandi orðalagi skal eingöngu bæta við fyrir lyf sem innihalda 5-flúoróúrasíl (til notkunar í bláæð)]

Eftirlit með meðferðarþéttni 5-flúoróúrasíls

Eftirlit með meðferðarþéttni 5-flúoróúrasíls getur bætt klíniska niðurstöðu hjá sjúklingum sem fá samfellt innrennsli með 5-flúoróúrasíli með því að draga úr eiturverkunum og bæta verkun. AUC á að vera á bilinu 20 til 30 mg x klst./l.

Fylgiseðill

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða skort á DPD:]

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [LYFJAHEITI]

Ekki má nota [LYFJAHEITI]:

- ef þú veist að þú hefur enga virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) (algjöran DPD skort).

Varnaðarorð og varúðarreglur

[Þessi kafli skal innihalda eftirfarandi orðalag:]

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [LYFJAHEITI] er notað

- ef þú veist að þú ert með skort á virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) að hluta til.
- ef einhver fjölskyldumeðlimur þinn er með að hluta til eða algjöran skort á ensíminu díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD).

DPD skortur: DPD skortur er meðfætt ástand sem veldur yfirleitt ekki heilsufarsvandamálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD skort og notar [LYFJAHEITI] ert þú í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“). Mælt er með því að athugað sé hvort sjúklingar eru með DPD skort áður en meðferð hefst. Ef þú hefur enga virkni ensímsins skaltu ekki nota [LYFJAHEITI]. Ef þú ert með skerta ensím-virkni (skort að hluta til) gæti lækningin ávísað minni skammti. Þrátt fyrir að niðurstöður sýni að þú sért ekki með skort á DPD, geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir samt sem áður komið fyrir.

Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

[Fyrir lyf sem innihalda capecítabín skal bæta eftirfarandi við fyrir neðan þessa málsgrein:

Ef fljótt verður vart við þessar aukaverkanir, hverfa þær venjulega á 2-3 dögum eftir að meðferð er hætt. Verði áfram vart við þessar aukaverkanir, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Hann mun hugsanlega byrja meðferðina að nýju með minni skammti.[DS1]

Fyrir lyf sem ekki fylgja Xeloda skal bæta setningunni við listann á eftir „hættu strax að taka inn <lyfjaheiti>...]

Ef alvarleg munnbólga (sár í munni og/eða hálsi), bólga í slímhúð, niðurgangur, daufkyrningafæð (aukin hætta á sýkingum) eða eiturvekanir á taugar koma fyrir meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur, getur verið um DPD skort að ræða (sjá kafla 2: „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

B – Lyf sem innihalda 5-flúoróúracíl (5%) (til notkunar á húð)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða skort á DPD í kafla 4.4]

Umtalsverðar altækar eiturvekanir vegna frásogs flúoróúrasíls um húð eru ólíklegar þegar [LYFJAHEITI] er gefið samkvæmt samþykktum lyfjaupplýsingum. Hins vegar aukast líkurnar á þessu ef lyfið er notað á húðsvæðum þar sem hindrunarvirknin er skert (t.d. sár), ef lyfið er notað undir lokuðum umbúðum og/eða hjá einstaklingum með skort á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD). DPD er lykilensím sem tekur þátt í umbroti og brotthvarfi flúoróúrasíls. Íhuga má mælingu á DPD virkni ef grunur leikur á altækum eiturvekunum eða þær hafa verið staðfestar. Tilkynnt hefur verið um auknar eiturvekanir hjá sjúklingum með skerta virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa. Ef grunur leikur á altækum eiturvekunum skal stöðva meðferð með [LYFJAHEITI].

Fylgiseðill

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [LYFJAHEITI]

Varnaðarorð og varúðarreglur

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða DPD skort]

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [LYFJAHEITI] er notað

- ef þú veist að þú hefur skerta eða enga virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) (DPD skort, að hluta til eða algjöran).

C - Lyf sem innihalda 5-flúoróúrasíl (0,5%) (til notkunar á húð)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða skort á DPD í kafla 4.4]

Ensímið díhýdrópýrimídín dehýdrógenasi (DPD) gegnir mikilvægu hlutverki við niðurbrot flúoróúrasíls. Hömlun, skortur eða skerðing á virkni þessa ensíms getur leitt til uppsöfnunar flúoróúrasíls. Hins vegar, þar sem frásog flúoróúrasíls í gegnum húð er hverfandi þegar [LYFJAHEITI] er gefið samkvæmt samþykktum lyfjaupplýsingum, er ekki gert ráð fyrir að neinn munur sé á öryggisupplýsingum [LYFJAHEITI] fyrir þennan undirhóp og ekki er gert ráð fyrir að aðlögun skammta sé nauðsynleg.

Fylgiseðill

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [LYFJAHEITI]

Varnaðarorð og varúðarreglur

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða DPD skort]

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [LYFJAHEITI] er notað

- ef þú veist að þú hefur enga virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) (algjöran DPD skort)

D - Lyf sem innihalda flúcýtósín

Samantekt á eiginleikum lyfs

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða DPD skort í kafla 4.3 og 4.4]

Kafli 4.3 Frábendingar

þekktur algjör skortur á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD).

Kafli 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skortur á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) ensími

5-flúoróúrasíl er umbrotsefni flúcýtósíns. DPD er lykilensím sem tekur þátt í umbroti og brotthvarfi 5-flúoróúrasíls. Þess vegna er hættan á alvarlegum eiturverkunum af völdum lyfsins aukin þegar [LYFJAHEITI] er notað hjá einstaklingum með skort á díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD).

Íhuga má mælingu á virkni DPD ef grunur leikur á eiturverkunum eða þær hafa verið staðfestar. Ef grunur leikur á eiturverkunum af völdum lyfsins, skal íhuga að hætta meðferð með [LYFJAHEITI].

Fylgiseðill

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [LYFJAHEITI]

[Eftirfarandi skal koma í stað núverandi upplýsinga er varða DPD skort]

Þú mátt ekki taka [LYFJAHEITI] ef þú veist að þú hefur enga virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD) (algjöran DPD skort).