

III priedas

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius

Pastaba:

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius, buvo parengti po kreipimosi procedūros.

Valstybių narių kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su referencine valstybe nare, vėliau gali atitinkamai atnaujinti vaistinio preparato informaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB III dalies 4 skyriaus reikalavimus.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius

[Esamą vaistinio preparato informaciją reikia pakeisti (atitinkamai pridėti, pakeisti ar ištrinti tekstą), kad atitiktų suderintą tekstą, kaip nurodyta toliau]

A - Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leisti į veną), kapecitabino ir tegafuro:

Preparato charakteristikų santrauka

[Esamą informaciją apie dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoką 4.3 ir 4.4 skyriuose reikia pakeisti toliau pateikiamu tekstu]

4.3 Kontraindikacijos

[Į šį skyrių reikia įtraukti toliau nurodytą tekstą]

Nustatyta dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Reikia <pridėti> <pataisyti> įspėjimą, kaip nurodyta toliau]

Dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka:

DPD aktyvumas riboja 5-fluorouracilo katabolizmo greitį (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidinais susijusio toksinio poveikio rizika, įskaitant, pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksinį poveikį.

Su DPD stoka susijęs toksinis poveikis paprastai pasireiškia pirmąjį gydymo ciklą arba padidinus dozę.

Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka pasitaiko retai (0,01-0,5 % europidų). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, yra didelė gyvybei pavojingo arba mirtino toksinio poveikio rizika, jų negalima gydyti <VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS> (žr. 4.3 skyrių).

Dalinė DPD stoka

Dalinė DPD stoka pasireiškia maždaug 3-9 % europidų populiacijos. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, yra padidėjusi sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika. Šiam toksiniam poveikiui riboti reikia apsvarstyti galimybę mažinti pradinę dozę. Į DPD stokos rodiklį reikia atsižvelgti kartu taikant kitas įprastas dozės mažinimo priemones. Pradinis dozės mažinimas gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui. Jei nėra sunkaus toksinio poveikio, tolesnes dozes galima didinti atidžiai stebint.

DPD stokos tyrimai

Prieš pradedant gydymą [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS], rekomenduojama atlikti fenotipo ir (arba) genotipo tyrimus, nepaisant abejonių dėl optimalios tyrimų iki gydymo metodikos. Reikia atsižvelgti į taikomas klinikines rekomendacijas.

DPD stokos genotipinis apibūdinimas

Prieš gydymą atliekant retų DPYD geno mutacijų tyrimus, galima identifikuoti pacientus, kuriems yra DPD stoka.

Keturi DPYD variantai c. 1905 + 1G > A [dar vadinamas DPYD*2A], c. 1679T > G [DPYD*13], c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3 gali sukelti visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą. Kiti reti variantai taip pat gali būti susiję su padidėjusia sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika.

Žinoma, kad tam tikros homozigotinės ir sudėtinės heterozigotinės mutacijos DPYD geno lokuse (pvz., šių keturių variantų deriniai su bent vienu c. 1905 + 1G > A arba c. 1679T > G aleliu) sukelia visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą.

Gydant fluoropirimidinais, pacientams, kuriems nustatyti tam tikri heterozigotiniai DPYD variantai (įskaitant c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A>T ir c. 1236G > A/HapB3 variantus), yra padidėjusi sunkaus toksinio poveikio rizika.

Heterozigotinio c. 1905 + 1G > A genotipo DPYD gene dažnis europidams pacientams yra maždaug 1 %, 1,1 % esant c. 2846A > T, 2,6-6,3 % esant c. 1236G > A/HapB3 variantams ir 0,07-0,1 % esant c. 1679T > G.

Duomenų apie šių keturių DPYD variantų dažnį ne europidų populiacijose nepakanka. Šiuo metu manoma, kad šių keturių DPYD variantų (c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3) beveik nėra Afrikos (afroamerikiečių) arba Azijos kilmės populiacijose.

DPD stokos fenotipinis apibūdinimas

Atliekant DPD stokos fenotipinį apibūdinimą, rekomenduojama išmatuoti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujo plazmoje iki gydymo.

Iki gydymo padidėjusi uracilo (U) koncentracija yra susijusi su padidėjusia toksinio poveikio rizika. Nepaisant abejonių dėl uracilo ribinių verčių, apibrėžiančių visišką ir dalinę DPD stoką, reikia manyti, kad ≥ 16 ng/ml ir < 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidino toksinio poveikio rizika. Reikia manyti, kad ≥ 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidino toksinio poveikio rizika.

[Toliau nurodytą tekstą taip pat reikia įtraukti tik vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (leisti į veną)]

5-fluorouracilo terapinės vaisto koncentracijos stebėsena (angl. Therapeutic drug monitoring, TDM)

5-fluorouracilo TDM gali pagerinti pacientų, kuriems skiriamos nuolatinės 5-fluorouracilo infuzijos, klinikines baigtis, sumažinant toksiinį poveikį ir padidinant veiksmingumą. AUC turėtų būti nuo 20 iki 30 mg x val./l.

Pakuotės lapelis

[Esamą informaciją apie DPD stoką reikia pakeisti šiuo tekstu:]

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]

[VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] vartoti negalima

- jeigu žinote, kad Jums nustatytas visiškas fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo nebuvimas (visiška DPD stoka).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Į šį skyrių reikia įtraukti toliau nurodytą tekstą:]

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]

- jeigu žinote, kad Jums yra dalinė fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo stoka;
- jeigu kuriam nors Jūsų šeimos nariui yra dalinė arba visiška fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka.

DPD stoka: DPD stoka yra genetinė būklė, kuri paprastai nėra susijusi su sveikatos sutrikimais, nebent vartojate tam tikrų vaistų. Jeigu Jums yra DPD stoka ir vartojate [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS], Jums yra padidėjusi sunkaus šalutinio poveikio (nurodyto 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“) rizika. Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama iširti, ar Jums nėra DPD stokos. Jeigu Jums nėra šio fermento aktyvumo, [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] Jums vartoti negalima. Jeigu Jums yra sumažėjęs fermento aktyvumas (dalinė stoka), gydytojas gali skirti sumažintą dozę. Jeigu Jūsų DPD stokos tyrimo rezultatas yra neigiamas, vis tiek gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

[Vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra kapecitabino, reikia įtraukti šį tekstą po tolesne pastraipa:]

Anksti aptikus, šis šalutinis poveikis paprastai praeina per 2-3 dienas po gydymo nutraukimo. Tačiau jeigu šis šalutinis poveikis nepraeina, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nurodyti iš naujo pradėti gydymą skiriant mažesnę dozę.

Vaistams, nesuderintiems su Xeloda, reikia įtraukti teiginį į sąrašą po „nedelsdami nustokite vartoti <vaisto pavadinimas>...“]

Jeigu gydymo pirmojo ciklo metu pasireiškia sunkus stomatitas (pūslelės burnoje ir (arba) gerklėje), gleivinės uždegimas, viduriavimas, neutropenija (padidėjusi infekcijų rizika) arba neurotoksinis poveikis, tai gali būti susiję su DPD stoka (žr. 2 skyrių, Įspėjimai ir atsargumo priemonės).

B - Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (5 %) (vartoti ant odos)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Esamą informaciją apie DPD stoką 4.4 skyriuje reikia pakeisti toliau pateikiamu tekstu]

Vartojant [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] vadovaujantis patvirtinta skyrimo informacija, reikšmingas sisteminis toksinis vaisto poveikis dėl perkutaninės fluorouracilo absorbcijos nėra tikėtinas. Tačiau jo tikimybė padidėja, jei vaistinis preparatas vartojamas ant odos sričių, kuriose barjerinė funkcija yra susilpnėjusi (pvz., pjūvio), jeigu vaistinio preparato vartojama po sandariu tvarsčiu ir (arba) asmenims, kuriems yra dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka. DPD yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis fluorouracilo metabolizme ir eliminacijoje. Gali reikėti nustatyti DPD aktyvumą, kai patvirtinamas arba įtariamas sisteminis toksinis vaisto poveikis. Gauta pranešimų apie padidėjusį toksinį poveikį pacientams, kuriems yra sumažėjęs fermento dihidropirimidino

dehidrogenazės aktyvumas. Įtarus sisteminį toksinį vaisto poveikį, gydymą [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] reikia nutraukti.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. **Kas žinotina prieš vartojant [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Esamą informaciją apie DPD stoką reikia pakeisti toliau nurodytu tekstu]

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]

- jeigu žinote, kad Jums nustatytas sumažėjęs fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumas arba jo nebuvimas (dalinė arba visiška DPD stoka).

C - Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (0,5 %) (vartoti ant odos)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Esamą informaciją apie DPD stoką 4.4 skyriuje reikia pakeisti toliau pateikiamu tekstu]

Fermentas dihidropirimidino dehidrogenazė (DPD) vaidina svarbų vaidmenį fluorouracilo skaidyme. Šio fermento slopinimas, stoka arba sumažėjęs aktyvumas gali sukelti fluorouracilo kaupimąsi. Tačiau perkutaninė fluorouracilo absorbcija yra nežymi, kai [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] vartojamas vadovaujantis patvirtinta skyrimo informacija, todėl [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] saugumo duomenų skirtumai šioje subpopuliacijoje nėra tikėtini ir manoma, kad dozės koreguoti nereikia.

Pakuotės lapelis

2 skyrius. **Kas žinotina prieš vartojant [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[Esamą informaciją apie DPD stoką reikia pakeisti toliau nurodytu tekstu]

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]

- jeigu žinote, kad Jums nustatytas fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo nebuvimas (visiška DPD stoka).

D - Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra flucitozino

Preparato charakteristikų santrauka

[Esamą informaciją apie DPD stoką 4.3 ir 4.4 skyriuose reikia pakeisti toliau pateikiamu tekstu]

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Nustatyta visiška dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka

5-fluorouracilas yra flucitozino metabolitas. DPD yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis 5-fluorouracilo metabolizme ir eliminacijoje. Todėl sunkaus toksinio poveikio rizika padidėja, kai [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS] skiriamas asmenims, kuriems yra dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka.

Gali reikėti nustatyti DPD aktyvumą, kai patvirtinamas arba įtariamas toksinis vaisto poveikis. Įtarus toksinį vaisto poveikį, gali reikėti nutraukti gydymą [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS].

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS]

[Esamą informaciją apie DPD stoką reikia pakeisti toliau nurodytu tekstu]

Nevartokite [VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS], jeigu žinote, kad Jums nustatytas fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo nebuvimas (visiška DPD stoka).