

Bijlage III

Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie

Opmerking:

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie zijn het resultaat van de wederzijdse erkenningsprocedure.

De productinformatie kan nadien worden bijgewerkt door de bevoegde instanties van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, indien van toepassing, conform de procedures bepaald in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie

[De bestaande productinformatie dient gewijzigd te worden (invoeging, vervanging of verwijdering van tekst, naargelang van toepassing) teneinde de hieronder verstrekte overeengekomen informatie weer te geven]

A - Geneesmiddelen die 5-fluorouracil (intraveneus gebruik), capecitabine en tegafur bevatten:

Samenvatting van de productkenmerken

[De bestaande informatie over DPD-deficiëntie in rubriek 4.3 en 4.4 moet door het volgende worden vervangen]

4.3. Contra-indicaties

[In deze rubriek moet de volgende informatie worden opgenomen]

Een bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4),

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een waarschuwing dient als volgt te worden <toegevoegd> <gereviseerd>]

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie:

DPD-activiteit is snelheidsbeperkend in het katabolisme van 5-fluorouracil (zie rubriek 5.2). Patiënten met DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op fluoropyrimidinegerelateerde toxiciteit, waaronder bijvoorbeeld stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, neutropenie en neurotoxiciteit.

DPD-deficiëntiegerelateerde toxiciteit treedt meestal op gedurende de eerste cyclus van de behandeling of na een verhoging van de dosis.

Totale DPD-deficiëntie

Totale DPD-deficiëntie komt zelden voor (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een groot risico op levensbedreigende of fatale toxiciteit en mogen niet worden behandeld met [PRODUCTNAAM](zie rubriek 4.3).

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie. Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. DPD-deficiëntie moet als parameter worden meegewogen in combinatie met andere routinemetingen voor dosisverlaging. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

Testen op DPD-deficiëntie

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling met [PRODUCTNAAM] op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

Genotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Met testen op zeldzame mutaties van het DPYD-gen voorafgaand aan de behandeling kunnen patiënten met DPD-deficiëntie worden geïdentificeerd.

De vier DPYD-varianten c.1905+1G>A [ook bekend als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen totale afwezigheid of verlaging van de DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Andere zeldzame varianten kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit.

Van bepaalde homozygote en *compound* (samengestelde) heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijvoorbeeld combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905+1G>A of c.1679T>G) is bekend dat zij totale of bijna totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit veroorzaken.

Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit wanneer zij worden behandeld met fluoropyrimidines.

De frequentie van het heterozygote c.1905+1G>A-genotype in het DPYD-gen bij Kaukasische patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G.

Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten in andere dan de Kaukasische populatie zijn beperkt. Momenteel worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) beschouwd als vrijwel afwezig in populaties van Afrikaanse (Afro-Amerikaanse) of Aziatische origine.

Fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Voor fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt aanbevolen de pretherapeutische bloedconcentraties van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma te meten.

Verhoogde uracilconcentraties vóór de behandeling worden in verband gebracht met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de uracildrempels die totale en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilconcentratie in het bloed ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml worden beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico op fluoropyrimidinetoxiciteit. Een uracilconcentratie in het bloed ≥ 150 ng/ml moet worden beschouwd als kenmerkend voor totale DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico op levensbedreigende of fatale fluoropyrimidinetoxiciteit.

[De volgende informatie dient uitsluitend te worden opgenomen voor geneesmiddelen die 5-fluorouracil bevatten (intraveneus gebruik)]

Therapeutische geneesmiddelmonitoring (TDM, therapeutic drug monitoring) van 5-fluorouracil

TDM van 5-fluorouracil verbetert mogelijk de klinische resultaten bij patiënten die continue infusies met 5-fluorouracil krijgen, door afname van toxiciteiten en verbetering van de werkzaamheid. De AUC wordt verondersteld te liggen tussen 20 en 30mg x uur/l.

Bijsluiter

[De bestaande informatie over DPD-deficiëntie dient door het volgende te worden vervangen:]

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u weet dat u geen activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (totale DPD-deficiëntie) heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[In deze rubriek dient de volgende informatie te worden opgenomen:]

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u weet dat u een gedeeltelijke deficiëntie (gebrek) heeft van de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

- als u een familielid heeft dat een gedeeltelijke of totale deficiëntie heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

DPD-deficiëntie: DPD-deficiëntie is een genetische aandoening die meestal niet wordt geassocieerd met gezondheidsproblemen behalve als u bepaalde medicijnen gebruikt. Wanneer u DPD-deficiëntie heeft en [PRODUCTNAAM] gebruikt, heeft u een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen (die in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' staan). Het wordt aanbevolen om u voor het begin van de behandeling te laten testen op DPD-deficiëntie. Als u geen activiteit van het enzym heeft, mag u [PRODUCTNAAM] niet gebruiken. Als u een verlaagde enzymactiviteit (gedeeltelijke deficiëntie) heeft, kan uw arts een verlaagde dosis voorschrijven. Als u negatieve testresultaten voor DPD-deficiëntie heeft, kunnen nog steeds ernstige en levensbedreigende bijwerkingen optreden.

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

[Voor producten die capecitabine bevatten, moet dit worden toegevoegd onder de volgende paragraaf:

Als ze vroeg genoeg worden opgemerkt, verbeteren deze bijwerkingen gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de behandeling is gestopt. Als de bijwerkingen echter blijven voortbestaan, neem dan onmiddellijk contact op met de arts. De arts kan u instrueren de behandeling opnieuw te beginnen met een lagere dosis.

Voor producten die niet zijn uitgelijnd met Xeloda dient de verklaring te worden toegevoegd aan de lijst na "stop onmiddellijk met het innemen van <productnaam>...]

Als ernstige stomatitis (zweren in uw mond en/of keel), slijmvliesontsteking, diarree, neutropenie (verhoogd risico op infecties) of neurotoxiciteit optreedt tijdens de eerste cyclus van de behandeling, kan er sprake zijn van DPD-deficiëntie (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

B – Geneesmiddelen die 5-fluorouracil (5%) bevatten (cutaan gebruik)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[De bestaande informatie over DPD-deficiëntie in rubriek 4.4 dient door het volgende te worden vervangen]

Significante systemische geneesmiddeltoxiciteit is onwaarschijnlijk via percutane absorptie van fluorouracil wanneer [PRODUCTNAAM] wordt toegediend volgens de goedgekeurde voorschrijfinformatie. De kans hierop is echter verhoogd als het product wordt gebruikt op huidgebieden waar de barrièrefunctie is aangetast (bijvoorbeeld verwondingen), als het product wordt aangebracht onder een afdekkend verband en/of bij personen met dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie. DPD is een belangrijk enzym dat een rol speelt bij het metaboliseren en elimineren van fluorouracil. Er kan overwogen worden de DPD-activiteit te bepalen wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed. Er zijn meldingen geweest van toegenomen toxiciteit bij patiënten bij wie de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase verlaagd is. Wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt vermoed, moet worden gestopt met de behandeling met [PRODUCTNAAM].

Bijsluiter

Rubriek 2. **Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[De bestaande informatie in verband met DPD-deficiëntie dient door het volgende te worden vervangen]

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u weet dat u een verlaagde of geen activiteit heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (gedeeltelijke of totale DPD-deficiëntie).

C – Geneesmiddelen die 5-fluorouracil (0,5%) bevatten (cutaan gebruik)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[De bestaande informatie over DPD-deficiëntie in rubriek 4.4 dient door het volgende te worden vervangen]

Het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) speelt een belangrijke rol bij de afbraak van fluorouracil. Remming, deficiëntie of verlaagde activiteit van dit enzym kan leiden tot accumulatie van fluorouracil. Aangezien percutane absorptie van fluorouracil echter verwaarloosbaar is wanneer [PRODUCTNAAM] wordt toegediend volgens de goedgekeurde voorschrijfinformatie, worden bij deze subpopulatie geen verschillen verwacht in het veiligheidsprofiel van [PRODUCTNAAM] en worden dosisaanpassingen niet noodzakelijk geacht.

Bijsluiter

Rubriek 2. **Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[De bestaande informatie in verband met DPD-deficiëntie dient door het volgende te worden vervangen]

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u weet dat u geen activiteit heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (totale DPD-deficiëntie).

D – Geneesmiddelen die flucytosine bevatten

Samenvatting van de productkenmerken

[De bestaande informatie in verband met DPD-deficiëntie in rubriek 4.3 en 4.4 dient door het volgende te worden vervangen]

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

Bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie.

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

5-fluorouracil is een metaboliet van flucytosine. DPD is een belangrijk enzym dat een rol speelt bij het metaboliseren en elimineren van 5-fluorouracil. Daarom is er een verhoogd risico op ernstige geneesmiddeltoxiciteit wanneer [PRODUCTNAAM] wordt gebruikt bij personen met een deficiëntie van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

Er kan overwogen worden de DPD-activiteit te bepalen wanneer geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed. Wanneer geneesmiddeltoxiciteit wordt vermoed, dient overwogen te worden om te stoppen met de behandeling met [PRODUCTNAAM].

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[De bestaande informatie in verband met DPD-deficiëntie dient door het volgende te worden vervangen]

Neem [PRODUCTNAAM] niet in als u weet dat u geen activiteit heeft van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (totale DPD-deficiëntie).