

Vedlegg III

Tillegg til relevante punkter i pakningsvedlegget

Merk!

Disse tilleggene til de relevante punktene i pakningsvedlegget er resultat av henvisningsprosedyren.

Produktinformasjon kan deretter oppdateres av medlemstatens kompetente myndigheter i samarbeid med referansemedlemstaten alt etter hva som gjelder i henhold til prosedyrene fastlagt i kapittel 4 i tittel III i direktiv 2001/83/EF.

Tillegg til relevante punkter i pakningsvedlegget

[Den eksisterende produktinformasjonen skal legges til (innsetting, erstatning eller sletting av teksten, alt etter hva som er egnet) slik at den avtalte ordlyden nedenfor gjenspeiles]

A – Legemidler som inneholder 5-fluorouracil (intravenøs bruk), capecitabin og tegafur :

Preparatomtale

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel i pkt. 4.3 og 4.4 skal erstattes av den følgende informasjonen]

4.3 Kontraindikasjoner

[Dette punktet skal inkludere følgende ordlyd]

Kjent, total dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[En advarsel skal <legges til> <gjennomgåes> som følger]

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel:

DPD-aktivitet er hastighetsbegrensende i katabolismen av 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Pasienter med DPD-mangel har derfor økt risiko for fluoropyrimidinerelatert toksisitet, inkludert for eksempel stomatitt, diaré, slimhinnebetennelse, nøytropeni og nevrotoksitet.

Toksitet relatert til DPD-mangel oppstår vanligvis i løpet av den første behandlingssyklusen eller etter doseøkning.

Total DPD-mangel

Total DPD-mangel er sjeldent (0,01–0,5 % hos hvite). Pasienter med total DPD-mangel har høy risiko for livstruende eller dødelig toksisitet og skal ikke behandles med Capecitabin Teva (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel

Det er estimert at 3-9 % av den hvite befolkningen har delvis DPD-mangel. Pasienter med delvis DPD-mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksisitet. Redusert startdose bør vurderes for å begrense toksisiteten. DPD-mangel er en parameter som bør vurderes sammen med andre rutinemessige tiltak for dosereduksjon. Redusert startdose kan påvirke behandlingseffekten. Hvis det ikke forekommer alvorlig toksisitet, kan påfølgende doser økes under tett monitorering.

Testing for DPD-mangel

Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med [LEGEMIDLETSNAVN] anbefales til tross for usikkerhet rundt optimale testmetoder før behandling. Gjeldende kliniske retningslinjer bør tas i betraktning.

Genotype karakterisering av DPD-mangel

Testing for sjeldne mutasjoner i DPYD-genet før behandling kan identifisere pasienter med DPD-mangel

Noen DPYD-varianter kan forårsake totalt fravær eller reduksjon av DPD enzymaktivitet. Dette gjelder de 4 DPYD-variantene c.1905+1G>A [også kjent som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3. Andre sjeldne varianter kan også være forbundet med økt risiko for alvorlig eller livstruende toksisitet. Det er kjent at visse homozygote og sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD genlokasjonen forårsaker totalt eller nær totalt fravær av DPD enzymaktivitet. (Dette gjelder f. eks. kombinasjoner av de fire variantene med minst ett c.1905+1G>A-allele eller c.1679T>G-allele.)

Pasienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder variantene c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) har økt risiko for alvorlig toksisitet under behandling med fluorpyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygote c.1905+1G>A-genotypen i DPYD-genet hos hvite pasienter er omtrent 1 %. Den er 1,1 % for c.2846A>T, 2,6–6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Data om hyppigheten av de fire DPYD-variantene i andre populasjoner enn hvite er begrenset. For øyeblikket anses de fire DPYD-variantene (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende i populasjoner av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk opprinnelse.

Fenotypekarakterisering av DPD-mangel

For fenotypekarakterisering av DPD-mangel anbefales måling av preterapeutiske blodnivåer av endogen DPD-substraturacil (U) i plasma.

Forhøyede uracilkonsentrasjoner før behandling er forbundet med økt risiko for toksisitet. Til tross for usikkerhet rundt terskelverdiene av uracil som definerer total og delvis DPD-mangel, bør et uracilnivå i blodet på ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml anses som et tegn på delvis DPD-mangel forbundet med økt risiko for fluoropyrimidintoksisitet. Et uracilnivå i blodet på ≥ 150 ng/ml bør anses som tegn på total DPD-mangel forbundet med risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksisitet.

[Den følgende ordlyden skal også innføres bare for legemidler som inneholder 5-fluorouracil (intravenøs bruk)]

Terapeutisk legemiddelovervåking av 5-fluorouracil

Terapeutisk legemiddelovervåking av 5-fluorouracil kan forbedre kliniske resultater hos pasienter som får kontinuerlige infusjoner av 5-fluorouracil ved å redusere toksisitet og øke effektivitet. AUC forutsettes å være på mellom 20 og 30 mg x h/l.

Pakningsvedlegg

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel skal erstattes av den følgende informasjonen:]

Punkt 2. Hva du må vite før du bruker [Legemidletsnavn]

Bruk ikke [LEGEMIDLETSNAVN]

- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel)

Advarsler og forsiktighetsregler

[Dette punktet skal inkludere den følgende ordlyden:]

Snakk med lege eller apotek før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

- hvis du vet at du har delvis mangel i aktiviteten av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har et familimedlem som har delvis eller total mangel på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel: DPD-mangel er en genetisk tilstand som vanligvis ikke er forbundet med helseproblemer, med mindre du får visse legemidler. Hvis du har DPD-mangel og tar [LEGEMIDLETSNAVN], har du økt risiko for alvorlige bivirkningene (listet opp i avsnitt 4, Mulige bivirkninger). Det er anbefalt at du testes for DPD-mangel før oppstart av behandlingen. Hvis du ikke har aktivitet av enzymet skal du ikke ta [LEGEMIDLETSNAVN]. Hvis du har redusert enzymaktivitet (delvis mangel), kan legen skrive ut en lavere dose. Alvorlige og livstruende bivirkninger kan fortsatt oppstå selv om testresultatene dine for DPD-mangel var negative.

Punkt 4. Mulige bivirkninger

[For produkter som inneholder capecitabin skal paragrafen nedenfor legges til:]

Dersom disse bivirkningene oppdages tidlig, vil bedring vanligvis ses innen 2-3 dager etter at behandlingen er avbrutt. Dersom bivirkningene ikke går tilbake, må du omgående kontakte lege. Legen din kan gi deg anvisninger om å starte behandlingen på ny med en lavere dose.

For produkter som ikke går under Xeloda skal utsagnet legges til listen etter "Slutt straks å ta <Legemidletsnavn>...]

Dersom alvorlig betennelse i munnslimhinnen (stomatitt, sår i munn og/eller svelg), slimhinnebetennelse, diaré, nøytropeni (lavt antall av en type blodceller, noe som er forbundet med økt risiko for infeksjoner) eller nevrotoksitet (nevrologiske bivirkninger) oppstår i løpet av den første behandlingssyklusen, kan det skyldes DPD-mangel (se avsnitt 2: «Advarsler og forsiktighetsregler»).

B – Legemidler som inneholder 5-fluorouracil (5 %) (kutan bruk)

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel i punkt 4.4 skal erstattes av den følgende informasjonen]

Signifikant systemisk legemiddeltoksitet er usannsynlig via kutan absorpsjon av fluorouracil når [LEGEMIDLETSNAVN] administreres i henhold til legens forskrivelse. Sannsynligheten for legemiddeltoksitet er likevel økt hvis legemidlet anvendes på hudområder hvor barrierefunksjonen er skadet (f.eks. ved kutt), hvis legemidlet brukes under okklusiv bandasje og/eller hos pasienter med dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel. DPD er et viktig enzym i metabolismen og elimineringen av fluorouracil. Bestemmelse av DPD-aktivitet kan vurderes hvor systemisk legemiddeltoksitet bekreftes eller mistenkes. Det er blitt rapportert økt toksitet hos pasienter som har redusert aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase. I tilfellet det er mistanke om systemisk legemiddeltoksitet skal behandlingen med [LEGEMIDLETSNAVN] straks avbrytes.

Pakningsvedlegg

Punkt 2. Hva du må vite før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

Advarsler og forsiktighetsregler

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel skal erstattes av den følgende informasjonen]

Snakk med lege eller apotek før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

- hvis du vet at du har redusert eller ikke noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (delvis eller total DPD-mangel).

C – Legemidler som inneholder 5-fluorouracil (0,5 %) (kutan bruk)

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel i punkt 4.4 skal erstattes av den følgende informasjonen]

Enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) spiller en viktig rolle i nedbrytningen av fluorouracil. Inhibering, mangel eller redusert aktivitet av dette enzymet kan resultere i akkumulering av fluorouracil. Ettersom kutan absorpsjon av fluorouracil er svært liten når [LEGEMIDLETSNAVN] administreres i henhold til legens forskrivning, forventes likevel ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen til [LEGEMIDLETSNAVN] i denne underpopulasjonen og ingen dosejusteringer er vurdert nødvendig.

Pakningsvedlegg

Punkt 2. Hva du må vite før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

Advarsler og forsiktighetsregler

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel skal erstattes av den følgende informasjonen]

Snakk med lege eller apotek før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel)

D – Legemidler som inneholder Flucytosin

Preparatomtale

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel i punkt 4.3 og 4.4 skal erstattes av den følgende informasjonen]

Punkt 4.3 Kontraindikasjoner

Kjent, total dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel.

Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) enzymmangel

5-fluorouracil er en metabolitt til flucytosin. DPD er et viktig enzym i metabolismen og elimineringen av 5-fluorouracil. Derfor er risikoen for alvorlig legemiddeltoksisitet økt når [LEGEMIDLETSNAVN] brukes hos pasienter med mangler i dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Bestemmelse av DPD-aktivitet kan vurderes hvor systemisk legemiddeltoksisitet bekreftes eller mistenkes. Det er blitt rapportert økt toksisitet hos pasienter som har redusert aktivitet av enzymet

dihydropyrimidin dehydrogenase. I tilfellet det er mistanke om legemiddeltoksisitet skal det vurderes om behandlingen med [LEGEMIDLETSNAVN] skal avbrytes.

Pakningsvedlegg

Punkt 2. Hva du må vite før du bruker [LEGEMIDLETSNAVN]

[Den eksisterende informasjonen om DPD-mangel skal erstattes av den følgende informasjonen]

Bruk ikke [LEGEMIDLETSNAVN] hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel).