

### **Aneks III**

## **Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu leczniczego**

*Uwaga:*

Niniejsze zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są rezultatem procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne produktu leczniczego mogą być następnie aktualizowane przez właściwe organy państwa członkowskiego, we współpracy z referencyjnym państwem członkowskim, w stosownych przypadkach, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4, tytule III Dyrektywy 2001/83/WE.

## Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu leczniczego

[Obowiązujące druki informacyjne należy zmienić (poprzez, odpowiednio, wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu odzwierciedlenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.]

### **A - Produkty lecznicze zawierające 5-fluorouracyl (podanie dożylnie), kapecytabinę, i tegafur:**

#### **Charakterystyka produktu leczniczego**

[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD w punktach 4.3 i 4.4 należy zastąpić następującymi]

#### **4.3 Przeciwwskazania**

[Niniejszy punkt powinien zawierać następujące sformułowanie]

Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropiryminy (DPD) (patrz punkt 4.4),

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

[Należy <dodać> <zaktualizować> następujące ostrzeżenie]

##### **Niedobór dehydrogenazy dihydropiryminy (DPD)**

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropiryminy, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

##### Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego [NAZWA PRODUKTU] (patrz punkt 4.3).

##### Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

##### Badanie niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym [NAZWA PRODUKTU] zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

##### Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

#### Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi  $\geq 16$  ng/ml oraz  $< 150$  ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi  $\geq 150$  ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

*[Należy również wstawić następujące sformułowanie dotyczące wyłącznie produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl (podanie dożylnie)]*

#### Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu

Monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu może poprawić wyniki kliniczne u pacjentów otrzymujących 5-fluorouracyl w infuzjach ciągłych w skutek zmniejszenia toksyczności i poprawy skuteczności. Wartość AUC powinna znajdować się w zakresie od 20 do 30 mg x h/l.

### **Ulotka dla pacjenta**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD należy zastąpić następującymi:]*

#### **Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [NAZWA PRODUKTU]**

Kiedy nie przyjmować leku [NAZWA PRODUKTU]:

- Jeśli u pacjenta nie stwierdzono aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (całkowity niedobór DPD)

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

*[niniejszy punkt powinien zawierać następujące sformułowania:]*

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [NAZWA PRODUKTU] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Jeśli u pacjenta rozpoznano częściowe zmniejszenie aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD),
- Jeśli u członka rodziny pacjenta występuje częściowy lub całkowity niedobór enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD),

Niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD): niedobór DPD jest chorobą genetyczną, która zazwyczaj nie powoduje żadnych problemów zdrowotnych, dopóki pacjent nie otrzyma niektórych leków. Jeśli pacjent ma niedobór DPD i przyjmuje lek [NAZWA PRODUKTU], zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wymienionych w punkcie 4 – "Możliwe działania niepożądane"). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wykonać u pacjenta badanie w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedobór DPD. Jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności tego enzymu, nie powinien on być leczony lekiem [NAZWA PRODUKTU]. Jeśli aktywność tego enzymu jest zmniejszona (częściowy niedobór enzymu), lekarz może przepisać zmniejszoną dawkę leku. Nawet jeśli wynik badania niedoboru DPD jest negatywny, nadal mogą wystąpić ciężkie i zagrażające życiu pacjenta działania niepożądane.

#### **Punkt 4. Możliwe działania niepożądane**

*[W przypadku produktów zawierających kapecytabinę należy dodać poniżej następujący akapit:*

*Wcześniej rozpoznane, wymienione działania niepożądane ustępują zwykle po 2 do 3 dniach od zaprzestania leczenia. Jeżeli działania niepożądane utrzymują się dłużej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dalsze leczenie zmniejszoną dawką.*

*W przypadku produktów niezgodnych z lekiem Xeloda stwierdzenie należy dodać do listy po sformułowaniu „należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku <nazwa produktu>...]*

Jeśli podczas pierwszego cyklu leczenia wystąpi ciężkie zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia w jamie ustnej i (lub) gardle), zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia (zwiększone ryzyko zakażeń) lub neurotoksyczność, może to być związane z niedoborem DPD (patrz punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

## **B – Produkty lecznicze zawierające 5-fluorouracyl (5%) (podanie na skórę)**

### **Charakterystyka produktu leczniczego**

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD w punkcie 4.4 należy zastąpić następującymi]*

Wystąpienie istotnej toksyczności ogólnoustrojowej jest mało prawdopodobne w wyniku przezskórnego wchłaniania fluorouracylu w przypadku podawania produktu [NAZWA PRODUKTU] zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Niemniej jednak prawdopodobieństwo wystąpienia działania toksycznego jest zwiększone w przypadku stosowania produktu na okolice skóry, w których funkcja bariery skóry jest osłabiona (np. skaleczenia), w przypadku aplikowania produktu pod opatrunek okluzyjny i (lub) u osób z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD). Enzym DPD jest kluczowym enzymem biorącym udział w metabolizmie i eliminacji fluorouracylu. Można rozważyć oznaczenie aktywności DPD w przypadkach, w których potwierdzono lub podejrzewa się wystąpienie toksyczności ogólnoustrojowej. Istnieją doniesienia o zwiększonej toksyczności

u pacjentów, u których występuje zmniejszona aktywność enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej. W przypadku podejrzenia toksyczności ogólnoustrojowej należy przerwać leczenie produktem [NAZWA PRODUKTU].

### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 2. **Informacje ważne przed przyjęciem leku [NAZWA PRODUKTU]**

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD należy zastąpić następującymi]*

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [NAZWA PRODUKTU] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Jeśli pacjent wie, że występuje u niego zmniejszona aktywność lub brak aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (częściowy lub całkowity niedobór DPD).

### **C - Produkty lecznicze zawierające 5-fluorouracyl (0,5%) (podanie na skórę)**

#### **Charakterystyka produktu leczniczego**

##### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD w punkcie 4.4 należy zastąpić następującymi]*

Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD) odgrywa ważną rolę w rozkładaniu fluorouracylu. Hamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu może prowadzić do kumulacji fluorouracylu. Niemniej jednak z uwagi na to, że wchłanianie przezskórne fluorouracylu jest znikome w przypadku podawania produktu [NAZWA PRODUKTU] zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie oczekuje się żadnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu [NAZWA PRODUKTU] w tej subpopulacji i nie uważa się, by modyfikacja dawki była konieczna.

### **Ulotka dla pacjenta**

Punkt 2. **Informacje ważne przed przyjęciem leku [NAZWA PRODUKTU]**

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD należy zastąpić następującymi]*

Przed rozpoczęciem stosowania leku [NAZWA PRODUKTU] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Jeśli u pacjenta rozpoznano brak aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (całkowity niedobór DPD)

### **D – Produkty lecznicze zawierające flucytozynę**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD w punktach 4.3 i 4.4 należy zastąpić następującymi]*

##### **Punkt 4.3 Przeciwwskazania**

Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD).

#### **Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Niedobór enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)**

5-fluorouracyl to metabolit flucytozyny. Enzym DPD jest kluczowym enzymem biorącym udział w metabolizmie i eliminacji 5-fluorouracylu. Z tego powodu ryzyko ciężkiej toksyczności jest zwiększone w przypadku stosowania produktu [NAZWA PRODUKTU] u osób z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD).

Oznaczenie aktywności DPD można rozważyć w przypadku potwierdzenia lub podejrzewania toksyczności. W przypadku podejrzewania toksyczności należy rozważyć przerwanie leczenia produktem [NAZWA PRODUKTU].

#### **Ulotka dla pacjenta**

##### **Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [NAZWA PRODUKTU]**

*[Obowiązujące informacje dotyczące niedoboru DPD należy zastąpić następującymi]*

Nie należy przyjmować leku [NAZWA PRODUKTU], jeśli u pacjenta nie wykryto aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (całkowity niedobór DPD).