

Priloga III

Dopolnitve ustreznih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Te dopolnitve ustreznih poglavij informacij o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka.

Informacije o zdravilu lahko pristojni organi držav članic naknadno posodobijo ob sodelovanju referenčne države članice, če je to potrebno, v skladu s postopki, določenimi v 4. poglavju naslova III Direktive 2001/83/ES.

Dopolnitve ustreznih poglavij informacij o zdravilu

[Obstoječe informacije o zdravilu je treba dopolniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali črtanjem besedila) tako, da ustrezajo spodaj navedenemu dogovorjenemu besedilu]

A – Zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba), kapecitabin in tegafur:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD v poglavjih 4.3 in 4.4 je treba zamenjati z naslednjimi]

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje mora vsebovati naslednje besedilo]

Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[<Dodati> <Popraviti> je treba opozorilo, kot sledi]

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevrotoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom <IME ZDRAVILA> (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [IME ZDRAVILA] je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostnost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3 % in različice c.1679T>G 0,07–0,1 %.

Podatkov o pogostnosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afroameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno ali delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

[Samo pri zdravih, ki vsebujejo 5-fluorouracil (intravenska uporaba), je treba dodati tudi naslednje besedilo]

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila

Terapevtsko spremljanje koncentracije 5-fluorouracila lahko z zmanjšanjem toksičnosti in izboljšanjem učinkovitosti izboljša klinične rezultate pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirane infuzije 5-fluorouracila. AUC naj bi znašala med 20 in 30 mg x h/l.

Navodilo za uporabo

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD je treba zamenjati z naslednjimi:]

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [IME ZDRAVILA]

Ne jemljite zdravila [IME ZDRAVILA]:

- če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD).

Opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje mora vsebovati naslednje besedilo:]

Pred začetkom jemanja zdravila [IME ZDRAVILA] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če veste, da imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- če imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Pomanjkanje DPD: Pomanjkanje DPD je genetsko stanje, ki navadno ne povzroča težav z zdravjem, razen če prejmete določena zdravila. Če imate pomanjkanje DPD in vzamete zdravilo [IME ZDRAVILA], je pri vas povečano tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (navedeni so v poglavju 4. Možni neželeni učinki). Priporočljivo je, da vas pred začetkom zdravljenja testirajo na pomanjkanje DPD. Če nimate nobene aktivnosti encima (ta encim pri vas ne deluje), ne smete jemati zdravila [IME ZDRAVILA]. Če imate zmanjšano aktivnost (delno pomanjkanje) encima, vam bo zdravnik morda predpisal manjši odmerek. Tudi če so rezultati testiranja na pomanjkanje DPD negativni, se lahko vseeno pojavijo hudi in življenjske ogrožajoči neželeni učinki.

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

[Pri zdravilih, ki vsebujejo kapecitabin, je treba spodnje besedilo dodati pod naslednji odstavek:

Če ukrepamo takoj, neželeni učinki ponavadi minejo v 2 do 3 dneh po prekinitvi zdravljenja. Če neželeni učinki ne izginejo, takoj pokličite zdravnika. Morda vam bo predpisal nadaljevanje zdravljenja z manjšimi odmerki.

Pri zdravilih, ki niso usklajena z zdravilom Xeloda, je treba besedilo dodati na seznam pod »takoj prenehajte jemati <ime zdravila> ...«]

Če se med prvim ciklom zdravljenja pojavi hud stomatitis (razjede v ustih in/ali žrelu), vnetje sluznice, driska, nevtropenija (povečano tveganje za okužbe) ali nevrotoksičnost, je to morda zaradi pomanjkanja DPD (glejte poglavje 2: Opozorila in previdnostni ukrepi).

B – Zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (5 %) (dermalna uporaba)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD v poglavju 4.4 je treba zamenjati z naslednjimi]

Pri uporabi zdravila [IME ZDRAVILA] v skladu z odobrenimi informacijami o zdravilu je verjetnost za pojav znatne sistemske toksičnosti preko perkutane absorpcije fluorouracila majhna. Ta verjetnost pa

se poveča, če se zdravilo uporablja na predelih kože z zmanjšano pregradno funkcijo (npr. na urezninah), če se zdravilo nanese pod okluzivnim povojem in/ali če se uporablja pri osebah s pomanjkanjem dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). DPD je ključni encim, ki sodeluje pri presnovi in izločanju fluorouracila. Pri potrjeni sistemski toksičnosti zdravila ali sumu nanjo lahko razmislimo o določitvi aktivnosti DPD. Poročali so o povečani toksičnosti pri bolnikih, ki imajo zmanjšano aktivnost encima dihidropirimidin dehidrogenaze. Pri sumu na sistemsko toksičnost zdravila je treba zdravljenje z zdravilom [IME ZDRAVILA] prekiniti.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [IME ZDRAVILA]**

Opozorila in previdnostni ukrepi

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD je treba zamenjati z naslednjimi]

Pred začetkom jemanja zdravila [IME ZDRAVILA] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če veste, da imate zmanjšano aktivnost ali da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (delno ali popolno pomanjkanje DPD).

C – Zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil (0,5 %) (dermalna uporaba)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD v poglavju 4.4 je treba zamenjati z naslednjimi]

Encim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) ima pomembno vlogo pri razgradnji fluorouracila. Zaviranje, pomanjkanje ali zmanjšana aktivnost tega encima lahko povzroči kopičenje fluorouracila. Ker pa je pri uporabi zdravila [IME ZDRAVILA] v skladu z odobrenimi informacijami o zdravilu perkutana absorpcija fluorouracila zanemarljiva, v tej podpopulaciji ni pričakovati razlik v varnostnem profilu zdravila [IME ZDRAVILA] in prilagoditve odmerka niso potrebne.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [IME ZDRAVILA]**

Opozorila in previdnostni ukrepi

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD je treba zamenjati z naslednjimi]

Pred začetkom jemanja zdravila [IME ZDRAVILA] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD)

D – Zdravila, ki vsebujejo flucitozin

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD v poglavjih 4.3 in 4.4 je treba zamenjati z naslednjimi]

Poglavje 4.3 Kontraindikacije

Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

5-fluorouracil je presnovek flucitozina. Ker je DPD ključni encim, ki sodeluje pri presnovi in izločanju 5-fluorouracila, je tveganje za hudo toksičnost zdravila povečano, če se zdravilo [IME ZDRAVILA] uporablja pri osebah s pomanjkanjem dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).

Pri potrjeni toksičnosti zdravila ali sumu nanjo lahko razmislimo o določitvi aktivnosti DPD. Pri sumu na toksičnost zdravila je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom [IME ZDRAVILA].

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [IME ZDRAVILA]

[Obstoječe informacije v zvezi s pomanjkanjem DPD je treba zamenjati z naslednjimi]

Ne jemljite zdravila [IME ZDRAVILA], če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD).