

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti delle Informazioni sul Prodotto

Nota:

Queste modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto sono il risultato della procedura di referral.

Le informazioni sul prodotto possono essere in seguito aggiornate dalle autorità competenti dello Stato Membro, insieme allo Stato Membro di riferimento, come appropriato, in accordo con le procedure stabilite nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

Modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto

[Le informazioni sul prodotto esistenti devono essere modificate (mediante inserimento, sostituzione o cancellazione del testo come necessario) in modo da riflettere la dicitura approvata riportata di seguito]

A - Medicinali contenenti 5-fluorouracile (uso endovenoso), capecitabina e tegafur:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD nei paragrafi 4.3 e 4.4 devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

4.3 Controindicazioni

[Questo paragrafo deve essere modificato in modo da includere la seguente dicitura]

Assenza totale nota di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[<Aggiungere> <modificare> l'avvertenza in base alla seguente dicitura]

Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD):

L'attività della DPD è un fattore limitante nel catabolismo di 5-fluorouracile (vedere Paragrafo 5.2). I pazienti con deficit di DPD sono pertanto a maggior rischio di tossicità associata alle fluoropirimidine, tra cui ad esempio stomatite, diarrea, infiammazione delle mucose, neutropenia e neurotossicità.

La tossicità associata a deficit di DPD si manifesta generalmente durante il primo ciclo di trattamento o in seguito ad aumento della dose.

Assenza totale di attività di DPD

L'assenza totale di attività di DPD è una malattia rara (0,01-0,5% della popolazione Caucasica). I pazienti con una totale assenza di attività di DPD sono a rischio elevato di tossicità letale o potenzialmente letale e non devono essere sottoposti a trattamento con <NOME DEL PRODOTTO> (vedere paragrafo 4.3).

Deficit parziale di DPD

Si stima che il deficit parziale di DPD colpisca il 3-9% della popolazione Caucasica. I pazienti con deficit parziale di DPD sono a maggior rischio di tossicità grave e potenzialmente fatale. Per ridurre tale tossicità si raccomanda di somministrare una dose iniziale ridotta. In aggiunta ad altre misurazioni di routine, il deficit di DPD deve essere ritenuto un parametro di valutazione per la riduzione della dose. La riduzione della dose iniziale può avere un impatto sull'efficacia del trattamento. In assenza di grave tossicità, le dosi successive possono essere aumentate con attento monitoraggio.

Analisi del deficit della DPD

Si raccomanda l'esecuzione di test di genotipizzazione e/o fenotipizzazione prima dell'inizio del trattamento con [NOME DEL PRODOTTO] malgrado le incertezze associate alle metodologie ottimali di analisi pretrattamento. Fare riferimento alle linee guida cliniche applicabili.

Caratterizzazione genotipica del deficit di DPD

Le analisi pretrattamento di mutazioni rare del gene DPYD sono in grado di identificare pazienti con deficit di DPD.

Le quattro varianti DPYD c.1905+1G>A [nota anche come DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 possono causare un'assenza totale o una riduzione dell'attività enzimatica di DPD. Altre varianti rare possono essere inoltre associate a un incremento del rischio di tossicità grave o potenzialmente letale.

Alcune mutazioni omozigotiche ed eterozigotiche composte nel locus genetico DPYD (ad es. combinazioni delle quattro varianti con almeno un allele di c.1905+1G>A o c.1679T>G) sono note per causare l'assenza completa o quasi completa dell'attività enzimatica di DPD.

Pazienti con alcune varianti eterozigotiche DPYD (incluse c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e varianti c.1236G>A/HapB3) sono a maggior rischio di grave tossicità quando trattati con fluoropirimidine.

La frequenza del genotipo eterozigote c.1905+1G>A nel gene DPYD nei pazienti Caucasicci è di circa 1%, 1,1% per la variante c.2846A>T, 2,6-6,3% per la variante c.1236G>A/HapB3 e 0,07-0,1% per la variante c.1679T>G.

I dati sulla frequenza di queste quattro varianti DPYD in altre popolazioni rispetto a quella Caucasica sono limitati. Attualmente, le quattro varianti DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) sono ritenute pressoché assenti nelle popolazioni Africane (-Americane) o Asiatiche.

Caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD

Per la caratterizzazione fenotipica del deficit di DPD, si raccomanda la misurazione dei livelli ematici pre-terapeutici di uracile (U) endogeno del substrato DPD nel plasma.

Concentrazioni elevate di uracile pretrattamento sono associate a un aumento del rischio di tossicità. Malgrado le incertezze sulle soglie di uracile che definiscono il deficit parziale e l'assenza parziale di attività di DPD, un livello di uracile nel sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di deficit parziale di DPD e associato a un aumento del rischio di tossicità da fluoropirimidine. Un livello di uracile del sangue ≥ 150 ng/ml deve essere ritenuto indicativo di assenza totale di attività di DPD e associato a un rischio di tossicità fatale o potenzialmente fatale da fluoropirimidine.

[Aggiungere anche la seguente dicitura solo per i medicinali contenenti 5-fluorouracile (uso endovenoso)]

Monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) 5-fluorouracile

Il TDM di 5-fluorouracile può migliorare gli esiti clinici nei pazienti che ricevono infusioni continue di 5-fluorouracile, riducendone le tossicità e migliorandone l'efficacia. Si stima che l'AUC sia pari a 20-30 mg x h/L.

Foglio illustrativo

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD devono essere sostituite dalla seguente dicitura:]

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]

Non prenda [NOME DEL PRODOTTO]:

- Se sa che non ha nessuna attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (assenza totale dell'attività di DPD).

Avvertenze e precauzioni

[questo paragrafo deve includere la seguente dicitura:]

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]

- se sa che ha un parziale deficit dell'attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)
- se ha un familiare con deficit parziale o assenza totale dell'attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

Deficit di DPD: il deficit di DPD è una malattia genetica che non si associa generalmente a problemi di salute, a meno che non si assumano alcuni medicinali. Se ha un deficit di DPD e assume [NOME DEL PRODOTTO], è a maggior rischio di insorgenza di effetti indesiderati in forma grave (elencati al paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Si raccomanda di eseguire le analisi del deficit di DPD prima di iniziare il trattamento. Non prenda [NOME DEL PRODOTTO] se non ha nessuna attività enzimatica. Se ha un'attività enzimatica ridotta (deficit parziale) il suo medico può prescrivere un dosaggio inferiore. Se i risultati delle analisi del deficit di DPD sono negativi, possono comunque manifestarsi effetti indesiderati gravi o potenzialmente letali.

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

[Per i prodotti contenenti capecitabina da aggiungere sotto il seguente paragrafo:]

Se individuati precocemente, questi effetti indesiderati generalmente migliorano entro 2-3 giorni dalla sospensione della somministrazione del medicinale. Tuttavia, se gli effetti indesiderati dovessero persistere, contatti immediatamente il medico. Quest'ultimo potrà consigliarle di riprendere l'assunzione del medicinale a un dosaggio inferiore.

Per prodotti non in linea con Xeloda, aggiungere la dichiarazione all'elenco dopo "sospenda il trattamento con <NOME DEL PRODOTTO> immediatamente...]

Se si manifesta grave stomatite (ulcere a carico della bocca e/o gola), infiammazione delle mucose, diarrea, neutropenia (aumento del rischio di infezioni), o neurotossicità durante il primo ciclo di trattamento, ciò può essere causato da deficit di DPD (vedere Paragrafo 2: Avvertenze e precauzioni).

B - Medicinali contenenti 5-fluorouracile (5%) (uso cutaneo)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD nel paragrafo 4.4 devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

È improbabile che si verifichi tossicità sistemica significativa da farmaco attraverso l'assorbimento percutaneo di fluorouracile se si somministra [NOME DEL PRODOTTO] in base a informazioni prescrittive approvate. Tuttavia, tale probabilità aumenta se si utilizza il prodotto su aree della pelle che presentano una funzione di barriera cutanea compromessa (ad es. tagli), se si applica il prodotto sotto bendaggi occlusivi e/o su soggetti con deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD). Il DPD è un enzima chiave coinvolto nella metabolizzazione e nell'eliminazione del fluorouracile. In caso di tossicità sistemica da farmaco certa o sospetta, si può valutare una determinazione dell'attività di DPD. Si è

osservato un aumento della tossicità nei pazienti con attività ridotta dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi. In caso di tossicità sistemica da farmaco sospetta, il trattamento con [NOME DEL PRODOTTO] deve essere sospeso.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. **Cosa deve sapere prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]**

Avvertenze e precauzioni

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]

- se sa che ha un'attività ridotta o assente dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (deficit parziale o assenza totale di attività di DPD).

C - Medicinali contenenti 5-fluorouracile (0,5%) (uso cutaneo)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD nel paragrafo 4.4 devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) svolge un ruolo importante nella degradazione del fluorouracile. L'inibizione, il deficit o l'attività ridotta di questo enzima può portare a un accumulo di fluorouracile. Tuttavia, poiché l'assorbimento percutaneo del fluorouracile è trascurabile quando si somministra [NOME DEL PRODOTTO] in base a informazioni prescrittive approvate, non si prevedono differenze nel profilo di sicurezza di [NOME DEL PRODOTTO] in questa sottopopolazione e non si ritiene necessario apportare alcun aggiustamento della dose.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. **Cosa deve sapere prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]**

Avvertenze e precauzioni

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]

- se sa che non ha nessuna attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (assenza totale di attività di DPD)

D - Medicinali contenenti flucitosina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD nei paragrafi 4.3 e 4.4 devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

Paragrafo 4.3 Controindicazioni

Assenza totale nota di attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD).

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deficit dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

Il 5-Fluorouracile è un metabolita della flucitosina. Il DPD è un enzima chiave coinvolto nel metabolismo e nell'eliminazione del 5-fluorouracile. Pertanto, il rischio di grave tossicità da farmaco aumenta quando si utilizza [NOME DEL PRODOTTO] in soggetti con deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).

In caso di tossicità da farmaco certa o sospetta, si può valutare una determinazione dell'attività di DPD. In caso di tossicità sospetta da farmaco, è opportuno valutare di sospendere il trattamento con [NOME DEL PRODOTTO].

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [NOME DEL PRODOTTO]

[Le informazioni esistenti in merito al deficit di DPD devono essere sostituite dalla seguente dicitura]

Non prenda [NOME DEL PRODOTTO] se sa che non ha nessuna attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (assenza totale di attività DPD).